ȘOCUL

EDITURA MILITARĂ

General-maior medic dr.
IULIU ȘUTEU

Profesor de Clinică Chirurgicală I.M.F. București
Decanul Facultății de Medicină Militară
Medic primar gradul I chirurgie
Șeful Clinicii a II-a Chirurgie, Spitalul de Urgență al Municipiului București
Doctor docent în științe medicale

Colonel medic dr.
TRAIAN BĂNDILĂ

Șeful Secției Anestezie-Reanimare, Spitalul Militar Central București
Medic primar gradul II anestezie-reanimare
Doctor în științe medicale

Colonel medic dr.
ATANASIE CAFRIȚĂ

Medic primar gradul III anestezie-reanimare
Spitalul Militar Central București
Doctor în științe medicale

Căpitan medic dr.
ALEXANDRU IOAN BUCUR

Asistent titular Clinica a II-a Chirurgie I.M.F. București
Medic primar gradul III chirurgie, Spitalul Clinic de Urgență
Doctor în științe medicale

Colonel medic dr.
VASILE CÂNDEA

Șeful secției chirurgie cardiovasculară, Spitalul Militar Central București
Medic primar gradul III chirurgie
Doctor în științe medicale

Scanned with OKEN Scanner

Moldovan Rodica
Vg - Mureș 1980

ȘOCUL

TERMINOLOGIE ȘI CLASIFICĂRI
CELULA DE ȘOC
FIZIOPATOLOGIE ȘI TERAPEUTICĂ

EDIȚIA A II-a REVĂZUTĂ

Lucrarea a fost distinsă cu
Premiul „Gheorghe Marinescu"
al Academiei Republicii Socialiste România pe anul 1975

EDITURA MILITARĂ-BUCUREȘTI

Scanned with OKEN Scanner

Ediția a II-a revăzută, Editura militară, 1980, după :
– Ediția I, 1973, Editura militară
– Ediția engleză, 1977, Abacus Press

Controlul științific al ediției I
prof. dr. doc. I. TEODORESCU-EXARCU

Coperta și supracoperta : FL. CREANGĂ
Concepția desenelor : dr. A. I. BUCUR
Redactor : col. dr. I. POPA
Execuția desenelor : L. TOMA
Tehnoredactor : D. ANDREI

BUN DE TIPAR 23.04.1980. APĂRUT 1980. COLI TIPAR 32 + 28 PAG. PLANȘE TIPAR INALT. B444.

TIPARUL EXECUTAT SUB COMANDA Nr. 143 LA I. P. „FILARET", STR. FABRICA DE CHIBRITURI Nr. 9—11, BUCUREȘTI, REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefață la ediția I XXV
Prefață la ediția a II-a XXIX
Introducere XXXI
Lista abrevierilor utilizate în text și în figuri XXXVII

1. GENERALITĂȚI

Iuliu Șuteu

1.1. Precizări semantice 1
1.2. Istoric 7
1.3. Ecologie 15
1.4. Nosologie 20
1.4.1. Definiții 20
1.4.2. Noțiunea actuală de șoc 22
1.4.3. Delimitări 25
1.5. Sistematică 30
1.5.1. Clasificări etiopatogenice 32
1.5.2. Clasificări clinice . . . 39
1.5.3. Clasificări stadiale . . 42
Bibliografie selectivă 52

2. ȘOCUL EXPERIMENTAL

Iuliu Șuteu,
Atanasie Cafriță,
Traian Băndilă
Vasile Cândea,
Alexandru I. Bucur

2.1. Valoarea extrapolării datelor experimentale la om 56
2.2. Tematica cercetărilor personale 57
2.3. Administrarea rectocolonică a unei soluții complexe antișoc 58
2.4. Șocul hipertermic prin hipertermie indusă controlată . . 60
2.5. Studiul reglării circulației splanhnice în șocul traumatic 63
2.6. Studiul hemodinamic al șocului traumatic și valoarea terapeutică a ganglioplegicelor . . . 65
2.7. Studiul microcirculației în șocul experimental cu radioizotopul ^{51}Cr 68
2.8. Eficiența unor agenți farmacodinamici în combaterea tulburărilor microcirculației în șocul experimental (studiu efectuat cu radioizotopul ^{51}Cr) 73
2.9. Dinamica viscerală a parametrilor echilibrului acidobazic în șocul traumatic 81
2.10. Studiul experimental cu tema „celula de șoc" 89
2.11 Studiul experimental al circulației limfatice în șoc 95
Bibliografie selectivă 100

3. FIZIOPATOLOGIE GENERALĂ

Iuliu Șuteu,
Alexandru I. Bucur

3.1. Reacția „umană" la șoc . . . 103
3.2. Teorii fiziopatologice 105
3.2.1. Teorii izolate 105
3.2.2. Momente fiziopatologice tipice 107

Scanned with OKEN Scanner

3.3. Etapizări topografice şi dinamice 108
3.3.1. Etapizarea topografică . 109
3.3.2. Schema fiziopatologică generală 111
3.3.3. Etapizarea dinamică . 113
3.4. Verigi fiziopatologice fundamentale 115
3.4.1. Importanţa volumului de fluid circulant pierdut 115
3.4.2. Gradientul pierderii de fluid circulant 116
3.4.3. Importanţa catecolaminelor 118
3.4.4. Importanţa perfuziei microcirculaţiei 119
3.5. Ireversibilitatea şi alte controverse 120
3.5.1. Catecolaminele şi ireversibilitatea 120
3.5.2. Deficitul de fluide şi medicaţia presoare . . . 121
3.5.3. Ireversibilitatea şi intervalul său de instalare 122
3.6. Elemente de cibernetică . . 123
3.6.1. Sistem de reglaj automat 123
3.6.2. Sistem biologic automat 124
3.6.3. Schema cibernetizată a stării de şoc 125
3.7. Sistemul genetic 126
3.7.1. Gena şi operonul . . . 126
3.7.2. Codul genetic şi homeostazia 129
3.8. Niveluri de reglaj 130
3.8.1. Reglajul genetic 130
3.8.2. Reglajul metabolic . . 130
3.8.3. Reglajul hormonal . . 131
3.8.4. Reglajul neuronal al glomusului carotidian . . . 132
Bibliografie selectivă 134

4. SISTEMUL NEURONAL ŞI ENDOCRIN

Alexandru I. Bucur
Iuliu Şuteu

4.1. Sistemele neuronale complexe 138
4.2. Spaţiul colinergic şi adrenergic 142
4.2.1. Acetilcolina 144
4.2.2. Catecolaminele 144
4.3. Particularităţile perfuziei neuronale 147
4.4. Particularităţile metabolismului neuronal 148
4.5. Criteriile morţii cerebrale . 150
4.6. Oscilaţiile integrării neuronale 151
4.7. Structurile neurohormonale . 154
4.7.1. Hipotalamusul 154
4.7.2. Hipofiza 156
4.8. Sistemele hormonale în şoc . 158
4.8.1. Mecanismele de acţiune hormonală 159
4.8.2. Cibernetizarea structurilor endocrine 160
4.8.3. Hormonii hipotalamohipofizari 162
4.8.4. Hormonii tiroidieni şi pancreatici 164
4.8.5. Hormonii steroizi . . . 165
4.8.6. Renina şi eritropoietina 168
4.9. Reglaje hormonale complexe 169
4.9.1. Reodinamica sanguină . 170
4.9.2. Volemia şi electrolitemia. Osmostatul portal . . . 170
4.9.3. Metabolismul 171
4.10. Disfuncţiile hormonale acute 171
4.10.1. Stări de şoc prin deficit hormonal 173
4.10.2. Stări de şoc prin exces hormonal 176
4.11. Reglarea sistemului imunitar 178
4.11.1. Mecanisme generale . 178
4.11.2. Timusul 179
Bibliografie selectivă 181

5. DINAMICA VASCULARĂ

Iuliu Şuteu,
Atanasie Catriţă,
Alexandru I. Bucur

5.1. Generalităţi 187
5.1.1. Hemodinamostatul . . 189
5.1.2. Reacţiile vasculare imediate 190
5.1.3. Oscilaţiile hemodinamostatului în şoc 192
5.2. Cordul de şoc 194
5.2.1. Factorii intrinseci . . 195
5.2.2. Metabolismul cordului în şoc 196
5.2.3. Reglarea performanţei cardiace 197
5.2.4. Afectarea performanţei cardiace 199
5.3. Fluxuri regionale 200
5.3.1. Relaţia flux-perfuzie tisulară 202
5.3.2. Particularităţile fluxurilor regionale 204
5.3.3. Semnificaţia presiunii arteriale 206
5.4. Întoarcerea venoasă 206
5.4.1. Semnificaţia *PVC* . . . 207

Scanned with OKEN Scanner

5.4.2. Particularităţile circulaţiei portale 209
5.5. Microcirculaţia 210
5.5.1. Aparatul sfincterian şi receptorii 211
5.5.2. Reglajul extrinsec şi intrinsec 214
5.5.3. Particularităţile morfofuncţionale regionale . 217
5.5.4. Microcirculaţia şi etapele de şoc 219
Bibliografie selectivă 220

6. SECTORUL INTERSTIŢIAL

Vasile Cândea, Alexandru I. Bucur

6.1. Colagenul 225
6.2. Oscilaţiile hidroelectrolitice interstiţiale 226
6.3. Celulele interstiţiale 228
6.4. Glicoliza şi transportul transcapilar 229
6.5. Sistemul reticuloendotelial . 230
6.5.1. Fagocitoza 230
6.5.2. Anticorpogeneza . . . 232
6.6. Substanţele vasoactive interstiţiale 232
6.6.1. Histamina 233
6.6.2. Heparina endogenă . . 234
6.6.3. Serotonina 234
6.6.4. Prostaglandinele . . . 235
6.7. Oscilaţiile metabolice ale interstiţiului 235
6.8. Circulaţia limfatică 237
6.8.1. Reodinamica limfatică . 237
6.8.2. Vehiculul limfatic în şoc 240
6.8.3. Oscilaţiile fluxului limfatic în şoc 242
Bibliografie selectivă 245

7. ELEMENTE DE HEMOREOLOGIE

Iuliu Şuteu, Atanasie Catriţă, Alexandru I. Bucur

7.1. Plasma 249
7.1.1. Funcţiile fluidului intravascular 249
7.1.2. Barierele biologice intersectoriale 253
7.1.3. Biologia apei 256
7.1.4. Sistemele macromoleculare 256
7.1.5. Osmoza şi polielectroliţii 257
7.2. Celulele sanguine 259
7.2.1. Eritrocitul 259
7.2.2. Trombocitul 262
7.3. Sîngele 263
7.3.1. Viscozitatea 263
7.3.2. Legile curgerii intravasculare 265
7.3.3. Presiunea de închidere . 267
7.4. Sistemul coagulolitic 268
7.4.1. Fenomenul *sludge* . . . 271
7.4.2. Coagularea intravasculară diseminată 273
7.4.3. Aglutinarea trombocitelor şi embolia lipidică . . . 281
7.4.4. Sistemul plasminic . . 283
7.4.5. Sistemul kininic 286
Bibliografie selectivă 290

8. METABOLISMUL

Iuliu Şuteu, Atanasie Catriţă, Alexandru I. Bucur

8.1. Priorităţi metabolice în stările de şoc 295
8.2. Funcţia energogenetică . . 296
8.2.1. Tipologia metabolică celulară 297
8.2.2. Ciclul oxigenului şi al bioxidului de carbon . 299
8.2.3. Ciclul protonilor. Acidoze şi bazeoze 301
8.2.4. Sistemele redox şi adenilaţii 305
8.2.5. Electroliţii 309
8.2.6. Vitaminele şi enzimele 311
8.3. Liniile metabolice 312
8.3.1. Combustibilii organici . 312
8.3.2. Carcasa musculară . . 313
8.3.3. Hepatocitul şi glicostatul 314
8.3.4. Adipocitul şi lipostatul 318
8.3.5. Funcţiile azotate . . . 320
8.3.6. Metabolismul *L*-tirozinei 321
8.3.7. Reglajul catenelor enzimatice 323
Bibliografie selectivă 324

9. CELULA DE ŞOC

Iuliu Şuteu, Atanasie Catriţă, Alexandru I. Bucur

9.1. Puncte de vedere 328
9.2. Integrarea celulară a macrosistemului 329
9.3. Reglările intracelulare . . . 331

Scanned with OKEN Scanner

9.3.1. Răspîntii enzimatice . . 331
9.3.2. Dinamica enzimatică a celulei de şoc 333
9.4. Organitele celulare 337
9.4.1. Nucleul şi codul genetic 340
9.4.2. Aparatul membranar . 340
9.4.3. Aparatul energogen. Mitocondriile 341
9.4.4. Aparatul digestiv. Lizozomii 342
9.5. Aspecte structurale ale celulei de şoc 343
9.5.1. Histologia celulei de şoc 343
9.5.2. Infrastructura celulei de şoc 344
9.6. Biofizica celulei de şoc . . 345
9.6.1. Elemente de termodinamică ireversibilă . . . 345
9.6.2. Oscilaţii termodinamice în celula de şoc 349
9.6.3. Punctele de inflexiune terapeutică 352
9.6.4. Hotarul reversibil-ireversibil la nivel celular 354
Bibliografie selectivă 356

10. VISCERELE DE ŞOC

Iuliu Şuteu,
Traian Băndilă,
Atanasie Cafriţă

10.1. Tubul digestiv 361
10.1.1. Stomacul de şoc . . . 361
10.1.2. Intestinul de şoc . . . 364
Bibliografie selectivă 368
10.2. Glandele digestive anexe . 369
10.2.1. Ficatul de şoc 369
Bibliografie selectivă 372
10.2.2. Pancreasul de şoc . . 373
Bibliografie selectivă 375
10.3. Rinichiul de şoc 375
Bibliografie selectivă 382
10.4. Plămînul de şoc 383
Bibliografie selectivă 387

11. ELEMENTE DE TERAPEUTICĂ

Iuliu Şuteu,
Traian Băndilă,
Atanasie Cafriţă

11.1. Tratamentul leziunii şocogene 390
11.1.1. Noţiuni de organizare a transportului şi a tratamentului 392
11.1.2. Rolul actului chirurgical 393
11.2. Tratamentul de extremă urgenţă 396
11.2.1. Resuscitarea cardiorespiratorie 397
11.2.2. Ventilaţia artificială şi oxigenoterapia 401
11.3. Substituenţii volemici . . . 403
11.3.1. Sîngele 407
11.3.2. Substituenţii de plasmă 409
11.3.3. Soluţiile cristaloide . . 412
11.4. Medicaţia reodinamică . . . 414
11.4.1. Medicaţia receptorilor α şi β 414
11.4.2. Cardiotonicele şi diureticele 418
11.4.3. Medicaţia echilibrului coagulolitic 419
11.5. Reechilibrarea celulară . . . 421
11.5.1. Medicaţia metabolică . 421
11.5.2. Corticoterapia 422
Bibliografie selectivă 423

12. TIPURI DE ŞOC

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă

12.1. Şocul hemoragic 430
12.2. Şocul traumatic şi variantele sale 436
12.2.1. Generalităţi 436
12.2.2. Sindromul de strivire . 439
12.2.3. Şocul operator şi anestezic 441
12.2.4. Şocul prin suflu . . . 442
12.3. Şocul septic hiperdinamic şi hipodinamic 444
12.4. Şocul postcombustional . . . 449
12.5. Şocul anafilactic 453
12.6. Şocul cardiogen 456
Bibliografie selectivă 458
Index de autori . . . . . .

Scanned with OKEN Scanner

CONTENTS

Preface to the 1st edition XXV
Preface to the 2nd edition XXIX
Introduction XXXI
List of abbreviations used in the text with the figures XXXVII

1. GENERALITIES
Iuliu Şuteu

1.1. Semantics 1
1.2. History 7
1.3. Ecology 15
1.4. Nosology 20
1.4.1. Definitions 20
1.4.2. The present notion of shock 22
1.4.3. Delimitations 25
1.5. Systematics 30
1.5.1. Aetiopathogenic classifications 32
1.5.2. Clinical classifications . 39
1.5.3. Evolutionary classifications 42
Selected bibliography 52

2. EXPERIMENTAL SHOCK
Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Traian Băndilă,
Vasile Cândea,
Alexandru I. Bucur

2.1. The value of extrapolating the experimental data to man . . 56
2.2. The themes of personal investigations 57
2.3. Rectocolon administration of a complex antishock solution . 58
2.4. Hyperthermic shock induced by controlled hyperthermia . . 60
2.5. Study of the regulation of the splanchnic circulation în traumatic shock 63
2.6. Haemodynamic study of traumatic shock and the therapeutical value of ganglioplegics . 65
2.7. Study of the microcirculation în experimental shock with the ^{51}Cr radioisotope 68
2.8. The efficiency of some pharmacodinamic agents în controlling the disturbances of the microcirculation în experimental shock (study carried out with ^{51}Cr radioisotope) . . . 73
2.9. Visceral dynamics of the parametres of the acid-base balance în traumatic shock 81
2.10. Experimental study of the shock cell 89
2.11. Experimental study of the lymphatic circulation in shock 95
Selected bibliography 100

3. GENERAL PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY
Iuliu Şuteu,
Alexandru I. Bucur

3.1. The 'hman' reaction to shock 103
3.2. Pathophysiological theories . 105
3.2.1. Isolated theories . . . 105

Scanned with OKEN Scanner

3.2.2. Typical pathophysiological moments 107
3.3. Topographic and dynamic stages 108
3.3.1. Topografic stages . . . 109
3.3.2. General pathophysiological scheme 111
3.3.3. Dynamic stages 113
3.4. Fundamental pathophysiological links 115
3.4.1. Importance of the volume of the circulating fluid lost 115
3.4.2. Gradient of circulating fluid lost 116
3.4.3. The importance of catecholamines 118
3.4.4. The importance of perfusion of the microcirculation 119
3.5. Irreversibility and other controversies 120
3.5.1. Catecholamines and irreversibility 120
3.5.2. Fluid deficit and pressor medication 121
3.5.3. Irreversibility and the interval up to its onset . . 122
3.6. Cybernetic elements 123
3.6.1. Automatic regulation system 123
3.6.2. Automatic biological system 124
3.6.3. Cybernetic scheme of shock 125
3.7. Genetic system 126
3.7.1. Gene and operon . . . 126
3.7.2. Genetic code and homestesis 129
3.8. Regulation levels 130
3.8.1. Genetic regulation . . . 130
3.8.2. Metabolic regulation . 130
3.8.3. Hormonal regulation . 131
3.8.4. Neuronal regulation of the carotid glomus 132
Selected bibliography 134

4. THE NEURONAL AND ENDOCRINE SYSTEM

Alexandru I. Bucur,
Iuliu Şuteu

4.1. Complex neuronal systems . 138
4.2. Cholinergic and adrenergic space 142
4.2.1. Acetylcholine 144
4.2.2. Catecholamines 144
4.3. The particular properties of neuronal perfusion 147
4.4. The particular properties of neuronal metabolism 148
4.5. The criteria of cerebral death 150
4.6. The oscillations of neuronal integration 151
4.7. Neurohormonal structures . 154
4.7.1. Hypothalamus 154
4.7.2. The pituitary body . . . 156
4.8. The hormonal systems în shock 158
4.8.1. Hormonal mechanisms 159
4.8.2. The cybernetics of endocrine structures 160
4.8.3. Hypothalamo-hypophyseal hormones 162
4.8.4. Thyroid and pancreatic hormones 164
4.8.5. Steroid hormones . . . 165
4.8.6. Renin and erythropoietin 168
4.9. Complex hormonal regulation 169
4.9.1 Blood rheodynamics . . 170
4.9.2. Volemia and electrolytaemia; portal osmostat . 170
4.9.3. Metabolism 171
4.10. Acute hormonal disfunctions 171
4.10.1. States of shock due to hormonal deficit . . . 173
4.10.2. States of shock due to hormonal excess . . . 176
4.11. Regulation of immune system 178
4.11.1. General mechanisms . 178
4.11.2. Thymus 179
Selected bibliography 181

5. VASCULAR DYNAMICS

Iuliu Şuteu,
Atanasie Caţiriţă,
Alexandru I. Bucur

5.1. General data 187
5.1.1. Haemodinamostat 189
5.1.2. Immediate vascular reactions 190
5.1.3. Oscilations of the hemodynamostat în shock . . 192
5.2. The heart în shock 194
5.2.1. Intrinsic factors 195
5.2.2. Metabolism of the heart în shock 196
5.2.3. Regulation of cardiac performance 197
5.2.4. Impairment of cardiac performance 199
5.3. Regional flow 200
5.3.1. Flow-tissular perfusion relationship 202

Scanned with OKEN Scanner

5.3.2. Features of regional flow 204
5.3.3. The significance of arterial pressure 206
5.4. Venous return 206
5.4.1. The significance of CVP 207
5.4.2. Characteristics of portal circulation 209
5.5. The microcirculation 210
5.5.1. The sphincteral apparatus and the receptors . . . 211
5.5.2. Extrinsic and intrinsic regulation 214
5.5.3. Regional morphofunctional features 217
5.5.4. The microcirculation and the stages of shock . . . 219
Selected bibliography 220

6. INTERSTITIAL COMPARTMENT

Vasile Cândea,
Alexandru I. Bucur

6.1. Collagen 225
6.2. Interstitial hydroelectrolytic oscillations 226
6.3. Interstitial cells 228
6.4. Glycolysis and transcapillary transport 229
6.5. The reticuloendothelial system 230
6.5.1. Phagocytosis 230
6.5.2. Antibody genesis . . . 232
6.6. Interstitial vasoactive substances 232
6.6.1. Histamine 233
6.6.2. Endogenous heparin . . 234
6.6.3. Serotonin 234
6.6.4. Prostaglandins 235
6.7. Metabolic oscillations of the interstitium 235
6.8. The lymphatic circulation . . 237
6.8.1. Lymphatic rheodynamics 237
6.8.2. Lymphatic transport in shock 240
6.8.3. Lymphatic flow oscillations in shock 242
Selected bibliography 245

7. ELEMENTS OF HAEMORHEOLOGY

Iuliu Şuteu,
Atanasie Catriţă,
Alexandru I. Bucur

7.1. Plasma 249
7.1.1. The functions of the intravascular fluid . . . 249
7.1.2. Intercompartmental biological barriers 253
7.1.3. The biology of water . 256
7.1.4. Macromolecular systems 256
7.1.5. Osmosis and polyelectrolytes 257
7.2. Blood cells 259
7.2.1. The erythrocyte . . . 259
7.2.2. The thrombocyte . . . 262
7.3. The blood 263
7.3.1. Viscosity 263
7.3.2. The laws of intravascular flow 265
7.3.3. Closing pressure . . . 267
7.4. The coagulolytic system . . . 268
7.4.1. The sludge phenomenon 271
7.4.2. Disseminated intravascular coagulation 273
7.4.3. Agglutination of thrombocytes and lipid embolism 281
7.4.4. The plasmin system . . 283
7.4.5. The kinin system . . . 286
Selected bibliography 290

8. METABOLISM

Iuliu Şuteu,
Atanasie Catriţă,
Alexandru I. Bucur

8.1. Metabolic priorities în states of shock 295
8.2. Energy yielding function . . . 296
8.2.1. Cellular metabolic typology 297
8.2.2. Oxygen and carbon dioxide cycle 299
8.2.3. Proton cycle; acidosis and alkalosis 301
8.2.4. The redox systems and adenylates 305
8.2.5. Electrolytes 309
8.2.6. Vitamins and enzymes . 311
8.3. Metabolic lines 312
8.3.1. Organic fuels 312
8.3.2. The muscular carcass . 313
8.3.3. Hepatocyte and glycostate 314
8.3.4. Adipocyte and the lipostat 318
8.3.5. The nitrate functions . 320
8.3.6. L-tyrosine metabolism . 321
8.3.7. Regulation of enzymatic chains 323
Selected bibliography 324

Scanned with OKEN Scanner

9. THE SHOCK CELL

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Alexandru I. Bucur

9.1. Points of view 328
9.2. Cellular integration of the macrosystem 329
9.3. Intracellular regulations . . . 331
9.3.1. Enzymatic crossroads . 331
9.3.2. Enzymatic dinamics of the shock cell 333
9.4. Cellular organelles 337
9.4.1. The nucleus and the genetic code 340
9.4.2. The membrane system . 340
9.4.3. The energy-producing apparatus — the mitochondria 341
9.4.4. The digestive apparatus — lysosomes 342
9.5. Structural aspects of the shock cell 343
9.5.1. Histology of the shock cell 343
9.5.2. Infrastructure of the shock cell 344
9.6. Biophysics of the shock cell . 345
9.6.1 Elements of irreversible thermodynamics 345
9.6.2. Thermodynamic oscillations in the shock cell . 349
9.6.3. Therapeutical inflexion points 352
9.6.4. The reversible-irreversible borderline at cellular level 354
Selected bibliography 356

10. THE VISCERA IN SHOCK

Iuliu Şuteu,
Traian Băndilă,
Atanasie Cafriţă

10.1. The gastrointestinal tract . . 361
10.1.1. Stomach in shock . . . 361
10.1.2. The intestine in shock . 364
Selected bibliography 368
10.2. The subordinate digestive glands 369
10.2.1. The liver in shock . . 369
Selected bibliography 372
10.2.2. The pancreas in shock 373
Selected bibliography 375
10.3. The kidney in shock 375
Selected bibliography 382
10.4. The lung in shock 383
Selected bibliography 387

11. ELEMENTS OF THERAPY

Traian Băndilă,
Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă

11.1. Management of shock-inducing lesion 390
11.1.1. Notions of the organization of transport and treatment 392
11.1.2. The role of surgery . . 393
11.2. Extreme emergency treatment 396
11.2.1. Cardiorespiratory resuscitation 397
11.2.2. Artificial ventilation and oxygen therapy . . . 401
11.3. Blood volume substituents . . 403
11.3.1. The blood 407
11.3.2. Plasma substitutes . . 409
11.3.3. Crystalloid solutions . 412
11.4. Rheodynamic medication . . 414
11.4.1. Medication of the α and β-receptors 414
11.4.2. Cardiotonics and diuretics 418
11.4.3. Coagulolytic equilibrium medication 419
11.5. Cellular re-equilibration . . . 421
11.5.1. Metabolic medication . 421
11.5.2. Corticosteroid therapy . 422
Selected bibliography 423

12. TYPES OF SHOCK

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă

12.1. Haemorrhagic shock 430
12.2. Traumatic shock and its variants 436
12.2.1. General data 436
12.2.2. Crush syndrome . . . 439
12.2.3. Surgical and anaesthetic shock 441
12.2.4. Blast shock 442
12.3 Septic hyper- and hypodinamic shock 444
12.4. Burn shock 449
12.5. Anaphylactic shock 453
12.6. Cardiogenic shock 456
Selected bibliography 458
Author index . . . . . .

Scanned with OKEN Scanner

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos à la I-ère édition . XXV
Avant-propos à la IIème édition . XXIX
Introduction XXXI
Liste des abréviations XXXVII

1. GÉNÉRALITÉS

Iuliu Şuteu

1.1. Précisions sémantiques . . . 1
1.2. Historique 7
1.3. Ecologie 15
1.4. Nosologie 20
1.4.1. Définitions 20
1.4.2. Notion actuelle de choc 22
1.4.3. Délimitations 25
1.5. Systématique 30
1.5.1. Classifications étio-pathogéniques 32
1.5.2. Classifications cliniques 39
1.5.3. Clasifications par stades 42
Bibliographie selective 52

2. LE CHOC EXPÉRIMENTAL

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Traian Băndilă,
Vasile Cândea,
Alexandru I. Bucur

2.1. Valeur de l'extrapolation des données expérimentales à l'homme 56
2.2. Thématique des recherches personnelles 57
2.3. Administration recto-colonique d'une solution complexe anti-choc 58
2.4. Le choc hyperthermique par hyperthermie provoquée contrôlée 60
2.5. Étude du réglage de la circulation splanchnique dans le choc traumatique 63
2.6. Étude hémodynamique du choc traumatique et valeur thérapeutique des ganglioplégiques . 65
2.7. Étude à l'aide du radio-isotope ^{51}Cr de la microcirculation dans le choc expérimental 68
2.8. Efficience de certains agents pharmacodynamiques dans la lutte contre les trouble de la microcirculation dans le choc expérimental (étude effectuée à l'aide du radio-isotope ^{51}Cr) . 73
2.9. Dynamique viscérale des paramètres de l'équilibre acido-basique dans le choc traumatique 81
2.10. Étude expérimentale ayant comme thème la cellule de choc 89
2.11. Étude expérimentale de la circulation limphatique dans le choc 95
Bibliographie selective 100

3. PHYSIOPATHOLOGIE GÉNÉRALE

Iuliu Şuteu,
Alexandru I. Bucur

3.1. Réaction „humaine" au choc . 103
3.2. Théories physiopathologiques 105

Scanned with OKEN Scanner

3.2.1. Théories isolées 105
3.2.2. Moments physiopathologiques typiques 107
3.3. Classification par étapes topographiques et dynamiques . . 108
3.3.1. Classification par étapes topographiques 109
3.3.2. Schéma physiopathologique général 111
3.3.3. Classification par étapes dynamiques 113
3.4. Chaînons physiopathologiques fondamentaux 115
3.4.1. Importance du volume de fluide circulant perdu . 115
3.4.2. Gradient de la perte de fluide circulant 116
3.4.3. Importance des catécholamines 118
3.4.4. Importance de la perfusion de la microcirculation 119
3.5. Irréversibilité et autres controverses 120
3.5.1. Catécholamines et irréversibilité 120
3.5.2. Déficit de fluides et médication pressive . . . 121
3.5.3. Irréversibilité et intervalle de sa installation . . . 122
3.6. Eléments de cybernétique . . 123
3.6.1. Système de réglage automatique 123
3.6.2. Système byologique automatique 124
3.6.3. Schéma cybernétisé de l'état de choc 125
3.7. Système génétique 126
3.7.1. Gène et opération . . . 126
3.7.2. Code génétique et homéostasie 129
3.8. Niveaux de réglage 130
3.8.1. Réglage génétique . . . 130
3.8.2. Réglage métabolique . 131
3.8.3. Réglage hormonal . . . 132
3.8.4. Réglage neuronal du glomus carotidien 134
Bibliographie selective 138

4. SYSTÉME NEURONAL ET ENDOCRINIEN

Alexandru I. Bucur,
Iuliu Şuteu

4.1. Systémes neuronaux complexes 142
4.2. Espace cholinergique et adrénergique 144
4.2.1. Acétylcoline 144
4.2.2. Catécholamines 147
4.3. Particularités de la perfusion neuronale 148
4.4. Particularités du métabolisme neuronal 150
4.5. Critères de la mort cérébrale 151
4.6. Oscillations de l'intégration neuronale 154
4.7. Structures neuro-hormonales . 154
4.7.1. Hypothalamus 156
4.7.2. Hypophyse 158
4.8. Systémes hormonaux dans le choc 159
4.8.1. Mécanismes d'action hormonale 160
4.8.2. Cybernétisation des structures endocrines . . . 162
4.8.3. Hormones hypothalamo-hypophysaires 164
4.8.4. Hormones thyroïdiennes et pancréatiques . . . 165
4.8.5. Hormones stéroïdes . . 168
4.8.6. Rénine et érythropoïétine 169
4.9. Réglages hormonaux complexes 170
4.9.1. Rhéodynamique sanguine 170
4.9.2. Volémie et électrolytémie. Osmostat portal 171
4.9.3. Métabolisme 171
4.10. Dysfonctions hormonales aiguës 173
4.10.1. Etats de choc déficit hormonal 176
4.10.2. Etats de choc par exces hormonal 178
4.11. Réglage du systéme immunitaire 178
4.11.1. Mécanismes généraux . 179
4.11.2. Thymus 181
Bibliographie selective 187

5. DYNAMIQUE VASCULAIRE

Iuliu Şuteu,
Atanasie Catriţă,
Alexandru I. Bucur

5.1. Généralités 189
5.1.1. Hémodynamostat . . . 190
5.1.2. Réactions vasculaires immédiates 192
5.1.3. Oscillations de l'hémodynamostat dans le choc . 194
5.2. Le coeur dans le choc . . . 195
5.2.1. Facteurs intrinsèques . 196
5.2.2. Métabolisme du coeur dans le choc 197
5.2.3. Réglage de la performance cardiaque 199
5.2.4. Affection de la performance cardiaque . . . 199

Scanned with OKEN Scanner

5.3. Flux régionaux 200
5.3.1. Relation flux-perfusion tissulaire 202
5.3.2. Particularités des flux régionaux 204
5.3.3. Signification de la pression arterielle 206
5.4. Retour veineux 206
5.4.1. Signification du PVC . . 207
5.4.2. Particularités de la circulation portale 209
5.5. Microcirculation 210
5.5.1. Appareil sphinctérien et récepteurs 211
5.5.2. Réglage extrinsèque et intrinsèque 214
5.5.3. Particularités morpho-fonctionnelles régionales 217
5.5.4. La microcirculation et les étapes du choc 219
Bibliographie selective 220

6. SECTEUR INTERSTITIEL

Vasile Cândea,
Alexandru I. Bucur

6.1. Collagène 225
6.2. Oscilations hydro-électrolytiques interstitielles 226
6.3. Cellules interstitielles 226
6.4. Glycolyse et transport transcapillaire 229
6.5. Système réticulo-endothélial . 230
6.5.1. Phagocytose 230
6.5.2. Genése d'anticorps . . 232
6.6. Substances vaso-actives interstitielles 232
6.6.1. Histamine 233
6.6.2. Héparine 234
6.6.3. Sérotonine 234
6.6.4. Prostaglandines 235
6.7. Oscillations métaboliques de l'interstice 235
6.8. Circulation lymphatique . . . 237
6.8.1. Rhéodynamique lymphatique 237
6.8.2. Le véhicule lymphatique dans le choc 240
6.8.3. Oscillations du flux lymphatique dans le choc . 242
Bibliographie selective 245

7. ÉLÉMENTS D'HÉMORHÉOLOGIE

Iuliu Şuteu,
Atanasie Catriţă,
Alexandru I. Bucur

7.1. Plasma 249
7.1.1. Fonctions du fluide intravasculaire 249
7.1.2. Barrières biologiques intersecteurs 253
7.1.3. Biologie de l'eau . . . 256
7.1.4. Systèmes macromoléculaires 256
7.1.5. Osmose et polyélectrolytes 257
7.2. Cellules sanguines 259
7.2.1. Erythrocyte 259
7.2.2. Thrombocyte 262
7.3. Sang 263
7.3.1. Viscosité 263
7.3.2. Lois du flux intravasculaire 265
7.3.3. Pression de fermeture . 267
7.4. Système coagulolytique . . . 268
7.4.1. Le phénoméne de *sludge* 271
7.4.2. Coagulation intravasculaire disséminée 273
7.4.3. Agglutination des thrombocytes et embolie lipidique 281
7.4.4. Système plasminique . 283
7.4.5. Système kininique . . 286
Bibliographie selective 290

8. MÉTABOLISME

Iuliu Şuteu,
Atanasie Catriţă,
Alexandru I. Bucur

8.1. Priorités métaboliques dans les états de choc 295
8.2. Fonction énergogénétique . . 296
8.2.1. Typologie métabolique cellulaire 297
8.2.2. Cycle de l'oxygène et du bioxyde de carbone . . 299
8.2.3. Cycles des protons. Acidoses et alcaloses . . . 301
8.2.4. Systèmes redox et adénylates 305
8.2.5. Electrolytes 309
8.2.6. Vitamines et enzymes . 311
8.3. Lignes métaboliques 312
8.3.1. Combustibles organiques 312
8.3.2. Carcasse musculaire . 313
8.3.3. Hépatocyte et glycostat 314
8.3.4. Adipocyte et lipostat . 318
8.3.5. Fonctions azotées . . . 320
8.3.6. Métabolisme de la L-thyrosine 321
8.3.7. Réglage des chaînes enzymatiques 323
Bibliographie selective 324

Scanned with OKEN Scanner

9. CELLULE DE CHOC

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Alexandru I. Bucur

9.1. Points de vue 328
9.2. Intégration cellulaire du macrosystème 329
9.3. Réglages intracellulaires . 331
9.3.1. Carrefours enzymatiques 331
9.3.2. Dynamique enzymatique de la cellule de choc . 333
9.4. Organites cellulaires . . . 337
9.4.1. Le noyau et el code génétique 340
9.4.2. Appareil membraneux . 340
9.4.3. Appareil énergogène. Mitochondries 341
9.4.4. Appareil digestif. Lysosomes 342
9.5. Aspects structuraux de la cellule de choc 343
9.5.1. Histologie de la cellule de choc 343
9.5.2. Infrastructure de la cellule de choc 344
9.6. Biophysique de la cellule de choc 345
9.6.1. Eléments de thermodynamique irréversible . . . 345
9.6.2. Oscillations thermodynamiques dans la cellule de choc 349
9.6.3. Points d'inflexion thérapeutique 352
9.6.4. Limite réversible-irréversible au niveau cellulaire 354
Bibliographie selective 356

10. VISCÈRES DE CHOC

Iuliu Şuteu,
Traian Băndilă,
Atanasie Cafriţă

10.1. Tube digestif 361
10.1.1. Estomac 361
10.1.2. Intestin 364
Bibliographie selective 368
10.2. Glandes digestives annexes . 369
10.2.1. Foie 369
Bibliographie selective 372
10.2.2. Pancréas 373
Bibliographie selective 375
10.3. Rein 375
Bibliographie selective 382
10.4. Poumon 383
Bibliographie selective 387

11. ÉLÉMENTS DE THÉRAPEUTIQUE

Iuliu Şuteu,
Traian Băndilă,
Atanasie Cafriţă

11.1. Traitement de la lésion chocogène 390
11.1.1. Notions d'organisation du transport et du traitement 392
11.1.2. Rôle de l'acte chirurgical 393
11.2. Traitement d'extrême urgence 396
11.2.1. Réanimation cardio-respiratoire 397
11.2.2. Ventilation artificielle et oxygenothérapie . . . 401
11.3. Substituants volémiques . . . 403
11.3.1. Sang 407
11.3.2. Substituants plasmatiques 409
11.3.3. Solutions cristalloïdes . 412
11.4. Médication rhéodynamique . . 414
11.4.1. Médication des récepteurs α et β 414
11.4.2. Cardiotoniques et diurétiques 418
11.4.3. Médication de l'équilibre coagulolytique 419
11.5. Rééquilibrage cellulaire . . . 421
11.5.1. Médication métabolique 421
11.5.2. Corticothérapie 422
Bibliographie selective 423

12. TYPES DE CHOC

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă

12.1. Choc hémorragique 430
12.2. Choc traumatique et ses variantes 436
12.2.1. Généralités 436
12.2.2. Syndrome d'écrasement 439
12.2.3. Choc opératoire et anesthésie 441
12.2.4. Choc par souffle . . . 442
12.3. Choc septique hyperdynamique et hypodynamique 444
12.4. Choc post-combustion 449
12.5. Choc anaphylactique 453
12.6. Choc cardiogène 456
Bibliographie selective 458

Scanned with OKEN Scanner

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к первому изданию . . . XXV
Предисловие ко второму изданию . . XXIX
Введение XXXI
Список сокращений, использованных в тексте и на рисунках XXXVII

1. ОБЩИЕ ДАННЫЕ

Iuliu Şuteu

1.1. Семантические уточнеия 1
1.2. История 7
1.3. Экология 15
1.4. Нозология 20
1.4.1. Определения 20
1.4.2. Современное понятие о шоке 22
1.4.3. Дифференцирования . . . 25
1.5. Систематизация 30
1.5.1. Этиопатогенические классификации 32
1.5.2. Клинические классификации 39
1.5.3. Стадиальные классификации 42

Селекционная литература 52

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ШОК

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Traian Băndilă,
Vasile Cândea,
Alexandru I. Bucur

2.1. Значение экстраполяции экспериментальных данных на человека 56
2.2. Тематика собственных исследований 57
2.3. Введение сложного противошокового раствора в прямую и ободочную кишки 58
2.4. Гипертермический шок вызываемый управляемой индуцируемой гипертермией 60
2.5. Исследование урегулирования спланхнической циркуляции при травматическом шоке 63
2.6. Гемодинамическое исследование травматического шока и терапевтическое значение ганглиоплегиков 65
2.7. Исследование микроциркуляции при экспериментальном шоке радиоизотопом Cr^{51} 68
2.8. Эффективность некоторых фармакодинамических агентов в борьбе против нарушений микроциркуляции при экспериментальном шоке (исследование проведенное радиоизотопом Cr^{51}) 73
2.9. Висцеральная динамика параметров кислотно-щёлочного равновесия при травматическом шоке 81
2.10. Экспериментальное исследование на тему „шоковая клетка“ . . . 89
2.11. Экспериментальное исследование лимфатической циркуляции при шоке. 95

Селекционная литература 100

3. ОБЩАЯ ФИЗИОПАТОЛОГИЯ

Iuliu Şuteu,
Alexandru I. Bucur

3.1. „Человеческая“ реакция на шок 103
3.2. Физиопатологические теории . . 105

Scanned with OKEN Scanner

3.2.1. Изолированные теории . . 105
3.2.2. Типичные физиопатологические моменты 107
3.3. Топографические и динамические этапы 108
3.3.1. Топографический этап . . 109
3.3.2. Общая физиопатологическая схема. 111
3.3.3. Динамический этап 113
3.4. Основные физиопатологические звенья 115
3.4.1. Значение потерянного объема циркулирующей жидкости 115
3.4.2. Градиент потери циркулирующей жидкости 116
3.4.3. Значение катехоламинов . . 118
3.4.4. Значение перфузии микроциркуляции 119
3.5. Необратимость и другие спорные вопросы 120
3.5.1. Катехоламины и необратимость 120
3.5.2. Дефицит жидкостей и прессорные вещества 121
3.5.3. Необратимость и период ее появления 122
3.6. Элементы кибернетики 123
3.6.1. Система автоматического урегулирования 123
3.6.2. Автоматическая биологическая система 124
3.6.3. Кибернетическая схема шокового состояния 125
3.7. Генетическая система 126
3.7.1. Ген и оперон 126
3.7.2. Генетический код и гомеостаз 129
3.8. Уровни урегулирования 130
3.8.1. Генетическое урегулирование 130
3.8.2. Метаболическое урегулирование цитратсинтаза . . . 130
3.8.3. Гормональное урегулирование 131
3.8.4. Нейрональное урегулирование каротидного гломуса 132
Селекционная литература 134

4. НЕЙРОНАЛЬНАЯ И ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМЫ

Alexandru I. Bucur,
Iuliu Şuteu

4.1. Сложные нейроальные системы 138
4.2. Холинергическая и адренергическая системы 142
4.2.1. Ацетилхолин 144
4.2.2. Катехоламины 144
4.3. Особенности нейрональной ирригации 147
4.4. Особенности нейронального метаболизма 148
4.5. Критерии церебральной смерти 150
4.6. Колебания нейрональной интеграции 151
4.7. Нейрогормональные структуры 154
4.7.1. Гипоталамус 154
4.7.2. Гипофиз 156
4.8. Гормональные системы при шоке 158
4.8.1. Механизмы гормональной деятельности 159
4.8.2. Кибернетизация эндокринных структур 160
4.8.3. Гипоталамо-гипофизарные гормоны 162
4.8.4. Тиреоидные и панкреатические гормоны 164
4.8.5. Стероидные гормоны . . . 165
4.8.6. Ренин и эритроэтин . . 168
4.9. Сложные гормональные урегулирования 169
4.9.1. Кровяная реодинамика . . 170
4.9.2. Волемия и электролитемия; осмотическое и портальное давление 170
4.9.3. Метаболизм 171
4.10. Острые гормональные дисфункции 171
4.10.1. Шоковые состояния вызываемые гормональным дефицитом 173
4.10.2. Шоковые состояния вызываемые избытком гормонов 176
4.11. Урегулирование иммунной системы 178
4.11.1. Общие механизмы 178
4.11.2. Тимус 179
Селекционная литература 181

5. СОСУДИСТАЯ ДИНАМИКА

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Alexandru I. Bucur

5.1. Общие данные 187
5.1.1. Гемодинамостат 189
5.1.2. Немедленные сосудистые реакции 190
5.1.3. Колебания гемодинамостата при шоке 192
5.2. Сердце при шоке 194
5.2.1. Внутренние факторы . . . 194
5.2.2. Метаболизм сердца при шоке 195

Scanned with OKEN Scanner

5.2.3. Урегулирование сердечной деятельности 197
5.2.4. Нарушение сердечной деятельности 199
5.3. Регионарный дебит 200
5.3.1. Отношение дебит — тканевая ирригация 202
5.3.2. Особенности регионарного дебита 204
5.3.3. Значение артериального давления 206
5.4. Венозная циркуляция 206
5.4.1. Значение центрального венозного давления 207
5.4.2. Особенности воротновенного кровообращения . . . 209
5.5. Микроциркуляция 210
5.5.1. Запирательный аппарат и рецепторы 211
5.5.2. Внешнее и внутреннее урегулирование 214
5.5.3. Регионарные морфофункциональные особенности . . . 217
5.5.4. Микроциркуляция и этапы шока 219
Селекционная литература 220

6. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ОБЛАСТЬ

Vasile Cândea,
Alexandru I. Bucur

6.1. Коллаген 225
6.2. Интерстициальные гидроэллектролитические колебания 226
6.3. Интерстициальные клетки 226
6.4. Гликолиз и транскапилярный транспорт 229
6.5. Ретикуло-эндотелиальная система 230
6.5.1. Фагоцитоз 230
6.5.2. Антителогенез 232
6.6. Интерстициальные вазоактивные вещества 232
6.6.1. Гистамин 233
6.6.2. Гепарин 234
6.6.3. Серотонин 234
6.6.4. Простагландины 235
6.7. Метаболические колебания интерстиция 235
6.8. Лимфатическая циркуляция . . . 235
6.8.1. Лимфатическая реодинамика 127
6.8.2. Лимфатический путь при шоке 240
6.8.3. Колебания лимфатического дебита при шоке 242
Селекционая литература 245

7. ЭЛЕМЕНТЫ ГЕМОРЕОЛОГИИ

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Alexandru I. Bucur

7.1. Плазма 249
7.1.1. Функции внутрисосудистой жидкости 249
7.1.2. Внутрирегионарные биологические барьеры 253
7.1.3. Биология воды 256
7.1.4. Макромолекулярные системы 256
7.1.5. Осмоз и полиэлектролиты 257
7.2. Кровяные клетки 259
7.2.1. Эритоцит 259
7.2.2. Тромбоцит 262
7.3. Кровь 263
7.3.1. Вязкость 263
7.3.2. Законы внутрисосудистой циркуляции 265
7.3.3. Закрывающее давление . 267
7.4. Коагуляционно-литическая система 268
7.4.1. Явление „мути“ 271
7.4.2. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция . . 273
7.4.3. Агглютинация тромбоцитов и жировая эмболия . . . 281
7.4.4. Фибринолитическая система 283
7.4.5. Полипептидная система . . 286
Селекционная литература 290

8. МЕТАБОЛИЗМ

Iuliu Şuteu
Atanasie Cafriţă,
Alexandru I. Bucur

8.1. Метаболические приоритеты при шоковых состояниях 295
8.2. Энергогенетическая функция . . 296
8.2.1. Метаболическая типология клетки 297
8.2.2. Цикл кислорода и двуокиси углерода 299
8.2.3. Цикл протонов; ацидозы и алкалозы 301
8.2.4. Редокссистемы и адениловые кислоты 305
8.2.5. Солевые растворы 309
8.2.6. Витамины и энзимы 311
8.3. Метаболические линии 312
8.3.1. Органические вещества для сгорания 312
8.3.2. Мышечный каркас 313
8.3.3. Гепатоцит и гликостат . . . 314
8.3.4. Адипоцит и липостат . . . 318

Scanned with OKEN Scanner

8.3.5. Азотистые функции 320
8.3.6. Метаболизм Л-тирозина . . 323
8.3.7. Урегулирование энзиматических цепочек 322
Селекционная литература 324

9. ШОКОВАЯ КЛЕТКА

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Alexandru I. Bucur

9.1. Собственные интерпретации . . . 328
9.2. Клеточная интеграция макросистемы 329
9.3. Внутриклеточные урегулирования 331
9.3.1. Энзиматические перекрестки
9.3.2. Энзиматическая динамика шоковой клетки 331
9.4. Клеточные органиты 333
9.4.1. Ядро и генетический код 337
9.4.2. Система клеточных мембран 340
9.4.3. Энергетический аппарат. Митохондрии 341
9.4.4. Пищеварительный аппарат. Лизозомы 342
9.5. Структуральные аспекты шоковой клетки 343
9.5.1. Гистология шоковой клетки 343
9.5.2. Инфраструктура шоковой клетки 344
9.6. Биофизика шоковой клетки . . . 345
9.6.1. Элементы необратимой термодинамики 345
9.6.2. Термодинамические колебания в шоковой клетке . . 349
9.6.3. Пункты терапевтического изменения 352
9.6.4. Граница между обратимостью и необратимостью в шоковой клетке 354
Селекционная литература 356

10. ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ ПРИ ШОКЕ

Iuliu Şuteu
Traian Băndilă,
Atanasie Cafriţă

10.1. Пищеварительный тракт . . . 361
10.1.1. Желудок 361
10.1.2. Кишка 364
Селекционная литература 368
10.2. Добавочные дигестивные железы 369
10.2.1. Печень 369
Селекционная литература 372
10.2.2. Поджелудочная железа 373
Селекционная литература 375
10.3. Почка 375
Селекционная литература 382
10.4 Лёгкое 383
Селекционная литература 387

11. ЭЛЕМЕНТЫ ТЕРАПЕВТИКИ

Iuliu Şuteu,
Traian Băndilă,
Atanasie Cafriţă

11.1. Лечение начального поражения 390
11.1.1. Данные по организации перевозки и лечения 392
11.1.2. Роль хирургического вмешательства 392
11.2. Лечение предельной срочности . 396
11.2.1. Сердечно-дыхательное восстановление 397
11.2.2. Искусственная вентиляция и оксигенотерапия 401
11.3. Заменители тока крови 403
11.3.1. Кровь 407
11.3.2. Плазмозаменители 409
11.3.3. Кристаллоидные растворы 412
11.4. Реодинамическое лечение . . . 414
11.4.1. Лечение α и β рецепторов 414
11.4.2. Сердечные и мочегонные средства. 418
11.4.3. Лечение коагуляционно-литического равновесия . 419
11.5. Клеточное восстановление . . . 421
11.5.1. Метаболическое лечение 421
11.5.2. Кортикотерапия 422
Селекционная литература 423

12. РАЗНОВИДНОСТИ ШОКА

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Alexandru I. Bucur

12.1. Геморрагический шок 430
12.2. Травматический шок и его разновидности 436
12.2.1. Общие данные 436
12.2.2. Синдром сдавления . . . 439
12.2.3. Операционный и анестетический шок 441
12.2.4. Шок вызываемой ударной волной 442
12.3. Септический. гипердинамический и гиподинамический шок . . . 444
12.4. Ожоговый шок 449
12.5. Анафилактический шок 453
12.6. Кардиогенный шок 456
Селекционная литература 458

Scanned with OKEN Scanner

CONTENIDO

Prefacio a la primera edición . . . XXV
Prefacio a la segunda edición . . XXIX
Introducción XXXI
Lista de las abreviaturas . . . XXXVII

1. GENERALIDADES

Iuliu Şuteu

1.1. Precisiones semánticas... . . 1
1.2. Historial 7
1.3. Ecología 15
1.4. Nosología 20
1.4.1. Definiciones 20
1.4.2. Noción actual de choque 22
1.4.3. Delimitaciones 25
1.5. Sistemàtica 30
1.5.1. Clasificaciones etio-patógenas 32
1.5.2. Clasificaciones clínicas 39
1.5.3. Clásificaciones estadiales 42
Bibliografia selectiva 52

2. EL CHOQUE EXPERIMENTAL

Iuliu Şuteu,
Atanasie Calriţă,
Traian Băndilă,
Vasile Cândea,
Alexandru I. Bucur

2.1. El valor extrapolación de los datos experimentales en el hombre 56
2.2. Temática de las investigaciones personales 57
2.3. Administración rectocolónica de una solución compleja antichoque 58
2.4. El choque hipertérmico por hipertermia inducida controlada 60
2.5. Estudio de la regulación de la circulación esplanhnica en el choque traumàtico 63
2.6. Estudio hemodinàmico del choque traumàtico y el valor terapéutico de las ganglioplégicas 65
2.7. Estudio de la microcirculaciòn en el choque experimental con-radio-isotopa ^{51}Cr 68
2.8. La eficiencia de algunos factores farmacodinàmicos en el combate contra las turbaciones e la microcirculación en el choque experimental (estudio efectuado con el choque experimental (estudio efectuado con el radio-isotopa ^{51}Cr) 73
2.9. La dinámica visceral de los parámetros del equilibro acidobàsico en el choque traumàtico 81
2.10. Estudio experimental con el tema *célula de choque* 89
Bibliografia selectiva 100

3. FISIOPATOLOGÍA GENERAL

Iuliu Şuteu,
Alexandru I. Bucur

3.1. La reacciòn „humana" al choque 103

Scanned with OKEN Scanner

3.2. Teorias fisiopatológicas . . . 105
3.2.1. Teorias aisladas 105
3.2.2. Momentos fisiopatológicos típicos 107
3.3. Fases topográficas y dinámicas 108
3.3.1. Fase topográfica 109
3.3.2. Esquema fisiopatológica general 111
3.3.3 Fase dinámica 113
3.4. Eslabones fisiopatológicos fundamentales 115
3.4.1. La importancia del volumen de fluido circulante perdido 115
3.4.2. Gradiente de la perdida de fluido circulante . . 116
3.4.3. La importancia de las catecolaminas 118
3.4.4. La importancia de la perfusiòn de la macrocirculación 119
3.5. La irreversibilidad y otras contròversas 120
3.5.1. Las catecolaminas y la irreversibilidad 121
3.5.2. El déficit de fluidos y la medicación de presión . 122
3.5.3. La irreversibilidad y su intervalo de instalación 123
3.6. Elementos de cibernetica . . 123
3.6.1. El sistema de regulación automatico 124
3.6.2. El sistema biológico automatico 125
3.6.3. El esquema cibernetico del estado de choque . 126
3.7. El sistema genético 126
3.7.1. Gena y Operón 129
3.7.2. El código genetico y la homeostasis 130
3.8. Niveles de regulación 130
3.8.1. La regulación genética . 130
3.8.2. La regulaciòn metabòlica 131
3.8.3. La regulaciòn hormonal . 132
3.8.4. La regulaciòn neuronal del „glomus carotico" . 134
Bibliografia selectiva 138

4. EL SISTEMA NEURONAL Y ENDOCRINO

Alexandru I, Bucur,
Iuliu Şuteu

4.1. Los sistemas neuronales complejos 142
4.2. El espacio colinergico y adrenergico 144
4.2.1. Acetilcolina 144
4.2.2. Las catecolaminas . . . 147
4.3. Particularidades de la perfusión neuronal 148
4.4. Particularidades del metabobolismo neuronal 150
4.5. Criterios de la muerte cerebral 151
4.6. Oscilaciones de la integración neuronal 154
4.7. Estructuras neurohormonales . 154
4.7.1. El hipotalamo 156
4.7.2. La hipofisis 158
4.8. Los sistemas hormonales en el choque 159
4.8.1. Los mecanismos de acción hormonal 160
4.8.2. Cibernetica de las estructuras endocrínicas . 162
4.8.3. Hormonas hipotalamo-hipofisis 164
4.8.4. Hormonas tiroidas y pancreáticas 165
4.8.5. Hormonas esteroidicas . 168
4.8.6. Renina y eritropoietina . 169
4.9. Regulaciones hormonales complejas 170
4.9.1. La reodinámica sanguínea 170
4.9.2. Volemia y electrolitemia; osmostato portal 171
4.9.3. El metabolismo 171
4.10. Los desarreglos hormonales agudos 173
4.10.1. Estados de choque por déficit hormonal . . . 176
4.10.2. E stados de choque por exceso hormonal . . . 178
4.11. La regulaciòn del sistema hinmunizador 178
4.11.1. Mecanismos generales 178
4.11.2. El timus 179
Bibliografia selectiva 181

5. DINÁMICA VASCULAR

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Alexandru I. Bucur

5.1. Generalidades 187
5.1.1. Hemodinamostato . . . 189
5.1.2. Las reacciones vasculares inmediatas 190
5.1.3. Las oscilociones del hemodinamostato en el choque 192
5.2. El corde en el choque . . . 194
5.2.1. Factores intrinsecos . . 195
5.2.2. Metabolismo del corde en el choque 196

Scanned with OKEN Scanner

5.2.3. La regulación de la performance cardiaca . . . 197
5.2.4. La lesiòn de la performance cardiaca 199
5.3. Flujos regionales 200
5.3.1. Relaciòn flujo-perfusion tejido 202
5.3.2. Particularidades de los flujos regionales 204
5.3.3. La semnificación de la presiòn arterial 206
5.4. La vuelta venosa 206
5.4.1. Significacón PVC . . 207
5.4.2. Particularidades de la circulación portal 209
5.5. La microcirculaciòn 210
5.5.1. Aparato esfinteriano y los receptores 211
5.5.2. La regulaciòn extrinseco e intrinseco 214
5.5.3. Particularidades morfofuncionales regiônales . 217
5.5.4. La microcirculación y las etapas de choque . . . 219
Bibliografia selectiva 220

6. EL SECTOR INTERSTICIAL

Vasile Cândea,
Alexandru I. Bucur

6.1. El colageno 225
6.2. Oscilaciones hidroelectrolíticas intersticiales 226
6.3. Celulas intersticiales 226
6.4. La glicoliza y el transporte transcapilar 229
6.5. El sistema reticuloendotelial . 230
6.5.1. La fagocitosis 230
6.5.2. La anticorpogenésis . . 232
6.6. Las sustancias vasoactivas intersticiales 232
6.6.1. Histamina 233
6.6.2. Heparina intrinseca . . 234
6.6.3. Serotonina 234
6.6.4. Prostaglandinas 235
6.7. Oscilaciones metabolicas del intersticio 235
6.8. Circulación limfatica 237
6.8.1. La reodinàmica limfatica 237
6.8.2. El vehiculo limfatico en el choque 240
6.8.3. Las oscilaciones del flujo limfatico en el choque . 242
Bibliografia selectiva 245

7. ELEMENTOS DE HEMOREOLOGIA

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Alexandru I. Bucur

7.1. El plasma 249
7.1.1. Funciones del fluido intravascular 249
7.1.2. Barreras biológigas intersectoriaes 253
7.1.3. Biología del agua . . . 256
7.1.4. Sistemas macromoleculares 256
7.1.5. Osmosis y polielectrolitos 257
7.2. Celulas sanguinas 259
7.2.1. El eritrocito 259
7.2.2. El trombocito 262
7.3. La sangre 263
7.3.1. Viscosidad 263
7.3.2. Leyes del escurrimiento intravascular 265
7.3.3. Presión del cerrado . . 267
7.4. El sistema coagulotica . . . 268
7.4.1. El fenómeno sludge . . 271
7.4.2. Goagulaciòn intravascular diseminada 273
7.4.3. Aglutinación de los trombocitos y embolia lipidica 281
7.4.4. Sistema plasminico . . . 283
7.4.5. Sistema quininico . . . 286
Bibliografia selectiva 290

8. EL METABOLISMO

Iuliu Şuteu,
Atanasie Cafriţă,
Alexandru I. Bucur

8.1. Prioridades metabólicas en los estados de choque 295
8.2. La functión energogenética . 296
8.2.1. Tipologia metabòlica celular 297
8.2.2. Ciclo del oxígeno y del bioxido de carbon . . . 299
8.2.3. Ciclo de los protones; acidosis y alcalinosis . 301
8.2.4. Sistemas redox y los adenilatos 305
8.2.5. Electrolitos 309
8.2.6. Vitaminas y encimas . . 311
8.3. Lineas metabólicas 312
8.3.1. Combustibles orgànicos . 312
8.3.2. El armazón muscular . . 313

Scanned with OKEN Scanner

8.3.3. El hepatocito y el glicostato 314
8.3.4. El adipocito y el lipostato 318
8.3.5. Funciones azotàticas . . 318
8.3.6. Metabolismo de la L-tirosina 321
8.3.7. El reglage de las catenas enzimaticas 322
Bibliografia selectiva 324

9. LA CELULA DE CHOQUE
Iuliu Şuteu, Atanasie Catriţă, Alexandru I. Bucur
9.1. Puntos de vista 328
9.2. Integraciòn celular del macrosistema 329
9.3. Regulaciones intracelulares . 331
9.3.1. Encrucijadas enzimàticas 331
9.3.2. La dinàmica enzimàtica de la célula de choque 333
9.4. Los organitos celulares . . . 337
9.4.1. El nucleo y el codigo genètico 340
9.4.2. Aparato membranico . . 340
9.4.3. Aparato energógenó. Mitocondrias 341
9.4.4. El aparato digestivo-los lizozomias 341
9.5. Aspectos estructurales de la cèlula de choque 343
9.5.1. Histología de la cèlula de choque 343
9.5.2. Infrastructura de la cèlula de choque 344
9.6. Biofisica de la cèlula de choque 345
9.6.1. Elementos de termodinámica irreversible . . . 345
9.6.2. Oscilaciones termodinamicas en la célula de choque 349
9.6.3. Puntos de inflexion terapeútica 352
9.6.4. El limite reversible-irreversible a nivel celular . 354
Bibliografia selectiva 356

10. VISCEROS DE CHOQUE
Iuliu Şuteu, Traian Băndilă, Atanasie Catriţă
10.1. Tubo digestivo 361
10.1.1. Estómago de choque . 361
10.1.2. Intestino de choque . 364
Bibliografia selectiva 368
10.2. Glándulas digestivas anexas . 369
10.2.1. Hígado de choque . . 369
Bibliografia selectiva 372
10.2.2. Páncreas de choque . . 373
Bibliografia selectiva 375
10.3. Riñòn de choque 375
Bibliografia selectiva 382
10.4. Pulmòn de choque 383
Bibliografia selectiva 387

11. ELEMENTOS DE TERAPEUTICA
Iuliu Şuteu, Traian Băndilă, Atanasie Catriţă
11.1. Tratamiento de la lesión de choque 390
11.1.1. Nociones de organizaciòn del transporte y del tratamentó 392
11.1.2. El papel del acto quirùrgico 393
11.2. Tratamento de extrema urgencia 396
11.2.1. Resuscitamiento cardiorespiratorio 397
11.2.2. Ventilación artificial y oxigenoterapia 401
11.3. Substituyentes volemicos . . 403
11.3.1. Sangre 407
11.3.2. Substituyentes de plasma 409
11.3.3. Soluciones cristalórdes 412
11.4. Medicación reòdinàmica . . 414
11.4.1. Medicaciòn de los receptores α y β 414
11.4.2. Los cardiotonicos y los diureticos 418
11.4.3. Medicaciòn del èquilibrio cuagulolitico . . 419
11.5. Reequilibrio celular 421
11.5.1. Medicaciòn metabòlica . 421
11.5.2. Corticoterapia 422
Bibliografia selectiva 423

12. TIPOS DE CHOQUE
Iuliu Şuteu, Atanasie Catriţă
12.1. Choque hemóragico 430
12.2. Choque traumàtico y sus variantes 436
12.2.1. Generalidades 436
12.2.2. El sindromo de aplastamiento 439
12.2.3. Choque operatorio y anestèsico 441
12.2.4. Choque por soplo . . . 442
12.3. Choque séptico, hiperdinámico e hipodinámico 444
12.4. Choque post-combustional . . 449
12.5. Choque anafiláctico 453
12.6. Choque cardiogèno 456
Bibliografia selectiva 458
Index de autores 468

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ
la ediția I

Este deosebit de plăcut pentru mine să prezint această lucrare modernă cu un subiect ce a preocupat generații de cercetători și clinicieni, între care chirurgii au fost totdeauna în primele rînduri. Este și firească preocuparea deosebită pe care au avut-o — și o au — chirurgii în problema șocului, deoarece accidentul grav, politraumatismele și manifestările intraoperatorii constituie majoritatea cauzelor etiopatogenice ale acestei stări patologice.

Chirurgii erau exclusiv cei dintîi interesați în fenomenologia șocului, care le oferea un excelent exemplu de studiu al hipoperfuziei tisulare și de înțelegere fiziopatologică a organismului uman. S-au scris de aceea multe monografii asupra acestui subiect în literatura mondială și autohtonă ; astfel de lucrări sînt totodată utile medicilor aparținînd numeroaselor specialități și, de asemenea, ele trebuie să fie rodul experienței unei munci în echipă.

Astăzi noțiunea de șoc are un cadru mult mai larg ; ea a pătruns în clinicile medicale și de boli infecțioase, în maternități, în patologia cardiovasculară, iar la caracterele ei de mare urgență — în care sancțiunea terapeutică se impune într-un interval de timp foarte scurt — s-a adăugat în ultimii ani noțiunea de șoc cronic, care, la rîndul ei, include alterări metabolice ce trebuie corectate și aspecte complexe de investigare biohumorală.

Progresele rapide ale disciplinelor chirurgicale și fiziopatologice se datorează transpunerii în practica clinică a informațiilor obținute prin adîncirea procesului de cunoaștere în științele biologice fundamentale conexe. Aceste date au revoluționat de cîțiva ani fiziopatologia șocului și au făcut necesară apariția unor noi lucrări de sinteză.

Cartea este scrisă de un colectiv harnic și conștiincios — condus de I. Șuteu —, care, prin poziția sa profesională, prin vasta sa

Scanned with OKEN Scanner

informaţie ştiinţifică şi prin corectitudinea sa în cercetare şi-a cîştigat azi un nume pe deplin meritat.

De aceea monografia acestui valoros colectiv are meritul de a ieşi în mod fericit din canoanele tratărilor obişnuite ale problematicii stărilor de şoc. Gîndită şi prezentată permanent în perspectiva sa biologică, stării de şoc i-au fost aprofundate şi abordate numeroase aspecte încă insuficient studiate ; aplicarea cunoştinţelor de genetică, hormonologie, cibernetică şi termodinamică se împleteşte cu cele mai noi date de hemoreologie, biofizică, biochimie, fiziopatologie şi farmacologie.

Această vastă lucrare îmi oferă o deosebită satisfacţie mai ales prin faptul că principalul ei autor, tehnician desăvîrşit, se ridică mult peste această reală calitate. El nu rămîne un artizan al practicii, ci demonstrează că specialitatea noastră impune seriozitate, gîndire, onestitate, dragoste de om, o preocupare fără limită, fără normă.

Crile *spunea că un chirurg are obligaţia să nu uite că mîna sa trebuie să fie condusă de creier ; eu aş adăuga la această afirmaţie că mîna chirurgului este necesar să fie condusă în egală măsură şi de inimă.*

Sînt convins că I. Şuteu posedă din plin aceste sinapse.

Autorii au depus, de-a lungul a peste două decenii, un efort permanent în experimentarea unor variate tipuri de şoc, culegînd — printr-o disecţie profundă şi o interpretare obiectivă a datelor — criteriile ştiinţifice ale înţelegerii stării de şoc. Metodele experimentale, dintre cele mai moderne, au permis autorilor adîncirea celei mai pasionante şi actuale tematici din cercetarea şocului — studiul tulburărilor provocate de starea de şoc în spaţiul celular. Cu multă dreptate autorii avansează şi subliniază importanţa noţiunii de celulă de şoc, *considerată ca obiectiv terapeutic — şi totodată instrument de cercetare — pentru imitarea fenomenologiei şocului.*

Pentru elaborarea acestei monografii autorii au prospectat, clasat şi pus cu generozitate la dispoziţia cititorului o literatură internaţională şi naţională foarte vastă conţinînd cele mai recente achiziţii ştiinţifice. Desigur, selecţionarea datelor — din masivul de informaţii medicale contemporane — a fost o muncă dificilă, pe care autorii au îndeplinit-o cu mult succes, reuşind o prezentare a materialului diferită de clişeele clasice.

Imprimînd multă personalitate întregii monografii, autorii dovedesc o competenţă deosebită în problematica şocului şi o bogată cultură generală, care cinsteşte întregul colectiv.

Textul este deosebit de frumos scris, stilul literar asigurînd atractivitatea cititorului, care parcurge astfel în mod plăcut acest material folositor aproape tuturor specialităţilor medicale.

Înţelegerea subiectului, pe cît de frumos pe atît de greu, este admirabil ajutată de o iconografie abundentă, sugestiv prezentată şi

Scanned with OKEN Scanner

aproape în totalitate originală, care creşte o dată mai mult valoarea acestei deosebit de interesante monografii, prin realizarea căreia Editura militară face un real şi foarte reuşit serviciu întregului fond de carte medicală românească.

Monografia autorilor constituie o cinste pentru şcoala noastră şi pentru serviciul medical al Ministerului Apărării Naţionale, ce are astfel de cadre, de care sînt de mult convins că pot forma discipoli, viitori şefi de serviciu în adevăratul sens al cuvîntului.

Acad. THEODOR BURGHELE

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ
la ediția a II-a

De la prima ediție a acestei cărți s-au scurs șapte ani ; pentru fenomenologia fiziopatologică și clinică a șocului, acest interval este imens.

Informațiile izvorăsc exponențial, atît din domeniile considerate clasice de cercetare clinică și experimentală, cît și din sectoarele interdisciplinare, de care este conceptual dependentă înțelegerea șocului ca stare biologică generală. Toate datele comunicate anual, în privința unui subiect larg cum este șocul, nu mai pot fi citite și parcurse integral, ci numai selectate și adaptate posibilităților și preocupărilor fiecărui colectiv de specialiști.

Revizuirea primei ediții s-a efectuat încă de acum trei ani, cînd s-a reușit o ediție în limba engleză ; cu această ocazie s-a completat prima ediție în limba română cu ceea ce îi lipsea, despovărînd-o în același timp de ceea ce îi prisosea.

Această a doua ediție în limba română beneficiază direct de îmbunătățirile aduse textului și ilustrației pentru ediția engleză, cît și de numeroase alte precizări și clarificări de idei ; bibliografia a fost — pe cît posibil — completată pînă la jumătatea anului 1979.

Orice nouă ediție sporește calitățile unei lucrări, permițînd migăloase operațiuni de cizelare, și nu am avut încă destule ocazii să mulțumim Editurii militare pentru răbdarea și competența cu care a înconjurat întotdeauna această destul de dificilă lucrare ; știm că multe din inerentele greutăți au fost învinse numai cu înțelegerea conștientă și adeseori cu sacrificiile directe ale întregului colectiv al acestei prestigioase edituri.

Nici de această dată nu am izbutit să rezolvăm cu mult mai bine ceea ce a rămas incomplet de la prima ediție. Însăși structura acestei lucrări nu permite cititorului un studiu complet asupra noțiunii de șoc, în sensul canonic al procesului de învățare ; în schimb lucrarea își

Scanned with OKEN Scanner

păstrează hainele sale eseistice, peregrinînd printre procesele fiziopatologice fundamentale din care starea de șoc își decupează modelele sale.

Gîndit ca o stare nespecifică de dezechilibru, șocul trebuie delimitat cu grijă de toate reacțiile de răspuns în sensul armonic și spontan amortizate de organismul uman; stările de șoc împrumută doar cadrul acestor reacții oscilante postagresionale, pe care le studiază și le teoretizează fiziopatologii.

Starea de șoc corespunde unor situații clinice cu mult mai severe: ea este o modalitate evolutivă disarmonică a răspunsului la agresiuni majore și conține de la început germenii unei deteriorări spontane și nu pe cei ai unei reechilibrări spontane. Înțelegerea acestei severități a stărilor de șoc — cu impunerea unei terapeutici de mare incisivitate — a fost principalul obiectiv al monografiei noastre.

Al doilea obiectiv major a fost argumentația, adunată în mai multe capitole, că fenomenele reologice ale microhemodinamicii și, mai ales, fenomenele metabolice intracelulare sînt cele care de fapt caracterizează și solidarizează între ele cele peste o sută de tipuri de șoc citate, în mod derutant și chiar periculos, în literatură. Pledoaria pentru importanța suferinței fiziologiei celulare în stările de șoc a condus la elaborarea conceptului de „celulă de șoc".

Cel puțin dacă asupra acestor două obiective ale cărții s-a reușit să se atragă atenția, monografia sperăm că va ajuta înțelegerii globale a fenomenologiei șocului, oferind un instrument de studiu și o orientare uniformă pentru folosirea în clinică a unei terminologii, a unei stadializări, cît și a unei terapeutici eficiente.

Această carte va trebui cercetată împreună cu încă alte numeroase lucrări ce abordează stările de șoc, recunoscînd permanent că nici o scriere nu este atît de săracă în conținut, încît, cel puțin o parte din ea, să nu-i justifice lectura.

București, martie 1980

AUTORII

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

În universul istorico-geografic omul este o entitate infinitezimală care suportă acțiunea unei complexități de factori exo și endogeni — „presiunea mediului". Viața contemporană conține o varietate de noxe, cu etiologii fizice, chimice sau/și biologice ce sînt potențial generatoare ale unor situații critice, adevăratele stări de șoc, din punctul de vedere al patologiei medicale.

Condiționate de impetuozitatea progresului tehnic pe toate tărîmurile, aceste noxe cresc vertiginos ca număr și intensitate — dar acțiunea lor poate fi evitată, limitată, prevenită și îndepărtată. Deși sînt realizate vaste programe conținînd măsurile de profilaxie, au impresionat statisticile mondiale referitoare la traumatisme comunicate cu prilejul primului simpozion internațional asupra accidentelor generatoare de stări critice de șoc, care a avut loc la Washington în anul 1970. În prezent se știe că unul din zece locuitori ai globului terestru suferă anual un traumatism, care necesită numeroase zile de spitalizare, că două treimi din cazuri sînt oameni tineri și că îngrijirea unui traumatizat plurivisceral — în stare de șoc — solicită intervenții ce le depășesc adesea pe cele din chirurgia cardiacă deschisă sau chirurgia de transplantare și, totuși, organizarea unor centre de cercetare și tratament pentru traumatizați și marii șocați este încă — în multe țări — abia la început. Printre inadvertențele ecologice actuale „epidemia de traumatisme" ocupă un nedorit loc important.

În țara noastră s-au amenajat „unități de traumatizați" în spitalele mari, care — în cadrul secțiilor de terapie intensivă — sînt capabile să asigure resuscitarea cardiacă, protezarea ventilației, reumplerea fluidiană masivă etc., pentru toate cazurile a căror stare critică de șoc solicită întregul personal și dotare cu material sanitar. Astfel este asigurată salvarea vieții marilor șocați, medicina realizîndu-și dublul ei rol — uman și social — după cum sublinia în mesajul adresat participanților la cel de-al XXII-lea Congres internațional de istorie a medicinii (București, 1 septembrie 1970) secretarul general

al partidului nostru — tovarăşul Nicolae Ceauşescu : *...ştiinţele medicale au, prin însuşi obiectul lor, un rol de o covîrşitoare însemnătate, fiind chemate să contribuie la apărarea sănătăţii şi vieţii celui mai preţios fond al societăţii — omul.*

Din multiplele conflicte ale organismului uman cu factorii nocivi ai mediului rezultă pe glob — ca morbiditate — un număr anual de traumatizaţi care întrece frecvenţa bolilor cardiovasculare şi este de patru ori mai mare decît neoplaziile.

Pe lîngă marii şocaţi — cu dezechilibre funcţionale acute — apar deosebit de frecvent în sălile de operaţie şi în saloanele de terapie intensivă şi bolnavi a căror suferinţă cronică a condus la tulburări severe în morfofuncţionalitatea organismului lor şi care justifică noţiunea actuală de „şoc cronic".

Obişnuit, în clinică, diagnosticul stării de şoc pare relativ simplu : tegumente reci şi umede, presiunea arterială sub 80 mm Hg, indexul cardiac sub 2 500 ml/minut/m^2, debitul urinar sub 25 ml/oră şi bicarbonatul-standard arterial sub 20 mEq‰. Dar aceste criterii pot deveni rigide — şi deci inutile — dacă nu sînt urmărite dinamic. În realitate, cunoaşterea fenomenologiei complexe a stării de şoc obligă la o înţelegere profundă a evoluţiei oscilante a acesteia.

Cînd şocul a fost gîndit exclusiv hemodinamic, presiunea arterială sistematică a servit drept ghid suficient al stadialităţii clinice şi al conduitei terapeutice ; mai tîrziu — cînd a fost înţeles la nivel reologic — criteriul de apreciere a stării de şoc a devenit scăderea volumului sanguin circulant efectiv şi a perfuziei sectorului microcirculaţiei. S-a lansat noţiunea de „viscer de şoc" (rinichi, ficat, intestin, plămîn etc. de şoc). Dealtfel, încă din anul 1935, sublinia *Alexis Carrel* că ...„viscerele omului sînt deosebit de fragile ; ele se dezintegrează foarte repede după ce irigaţia lor cu sînge se opreşte".

Următorul nivel de cunoaştere a fenomenologiei şocului „a coborît" în intimitatea catenelor enzimatice celulare ; acidoza lactică a devenit *marker*-ul prognostic — considerat multă vreme ca cel mai fidel — al severităţii stării de şoc.

În prezent este posibilă depăşirea acestui stadiu. Evenimentele patobiochimice şi patobiofizice ale şocului trebuie analizate de la nivelurile molecular şi atomic, de acolo de unde în mod real este tulburată logica organizării cibernetice şi termodinamice a organismului uman. De aceea, considerînd *celula* drept *scena* lezională unde se consumă principala luptă endogenă antişoc a macrosistemului, am apreciat că noţiunea de *celulă de şoc* oferă posibilitatea studierii perturbaţiilor induse de starea de şoc pînă la nivel molecular, aceasta cu atît mai mult cu cît ştiinţele conexe au furnizat în ultima decadă o avalanşă de date deosebit de utile înţelegerii fenomenului biologic. Abordarea termodinamică a şocului este realizabilă prin considerarea separată şi apoi prin integrarea comportării subsistemelor energetice din celula de şoc.

Scanned with OKEN Scanner

Particularităţile *celulei de şoc* permit şi o sistematizare a relaţiilor de comandă şi de control dintre spaţiul celular şi spaţiul extracelular.

Majoritatea studiilor ultimilor ani se ocupă de răspunsul metabolic celular la şoc şi de monitorizarea parametrilor biochimici care sprijină cel mai bine aprecierea justă a severităţii stării de şoc. Monitorizarea a condus şi la determinarea unor parametri reodinamici ale căror variaţii permit instituirea unei mai prompte reumpleri cu fluide. A devenit evident că reacţia hidroelectrolitică la şoc nu constă numai în simpla scădere a fluidului circulant efectiv intravascular; s-a studiat şi rolul interstiţiului şi al limfaticelor în şoc, iar cristaloizii s-au impus în faţa coloizilor pentru refacerea volemică, în special în primele faze de şoc. S-au înregistrat şi primele răspunsuri adverse la administrarea de dextrani, manitol, diuretice etc., iar controversatele soluţii electrolitice s-au dovedit în cele din urmă foarte utile, permiţînd reechilibrarea spaţiului interstiţial ca şi scăderea numărului de transfuzii şi deci şi de nedorite reacţii posttransfuzionale.

Reacţia organismului uman la şoc este încă imperfectă şi incompletă, cel puţin pentru faptul că un adevărat agent şocogen este totdeauna un stimul patogen *surprinzător de intens*, la care sistemele homeostatice nu sînt încă adaptate — nu sînt „avizate filogenetic". De aceea măsurile endogene imediate — pe care organismul le adună în cadrul a ceea ce se numeşte în prezent sindrom reacţional — sînt limitate de sacrificiile inerente pe care acestea le antrenează. Altfel spus, organismul uman este la început într-o mare panică din care caută să se salveze reacţionînd foarte grăbit; şi, ca la orice grabă, îşi face loc şi multă dezordine, ce poate fi prin ea însăşi fatală.

Vasoconstricţia selectivă prelungită poate genera leziuni irecuperabile în teritorii vitale, printre care se numără şi plămînul, astăzi considerat la om drept cel mai sensibil organ-ţintă al hipotensiunii, hipovolemiei şi septicităţii. Pe de altă parte, hiperglicoliza fermetativă încearcă să ofere energie celulei şocate, încărcînd-o însă cu protoni pînă la nivelurile periculoase ale autodigestiei hidrolazice.

Aproape toate fenomenele cu tendinţă adaptativă imediată care apar în stare de şoc sînt disproporţionate prin intensitatea şi duritatea lor, făcînd mai mult decît dificilă terapeutica ce trebuie să tempereze sau să stimuleze, uneori acelaşi fenomen, în funcţie de stadiul stării de şoc.

Efectul α al catecolaminelor este la început folositor atît hemodinamic, cît şi metabolic (dovadă stă faptul că blocarea selectivă cu tosilat de bretiliu a eliberării norepinefrinei nu a ameliorat niciodată — ci a agravat totdeauna — starea de şoc).

Excesul α-excitaţiei este însă nociv dacă persistă mai ales în unele teritorii şi astfel drogurile α-litice şi-au cîştigat un loc important în terapeutica şocului; cu toate acestea nici folsirea lor nu este încă definitiv intrată în practică, dilatarea brutală a microcirculaţiei pe care ele o antrenează fiind periculoasă şi încă greu de controlat.

Scanned with OKEN Scanner

Şi — pentru a fi mai evidente incertitudinile terapeuticii actuale — trebuie amintit că dacă unii autori recomandă drogurile β-excitante (mai ales în şocurile cardiogen şi bacterian), alţii folosesc β-blocantele (îndeosebi pentru protecţia pulmonară pe care o oferă).

Este în prezent binecunoscută şi acţiunea favorabilă a precursorilor catecolaminelor în fazele tardive de şoc, iar unii autori administrează cu precauţiune α-excitante în şocul bacterian, pentru efectul lor antiflogistic.

Deşi de o derutantă varietate etiologică, foarte numeroasele tipuri de şoc întîlnite în clinică au o axă fiziopatologică comună, ale cărei segmente se reunesc într-un *pattern* biologic fundamental şi caracteristic.

Este astăzi aproape unanim recunoscut că şocul are o evoluţie oscilantă multifazică. Dar momentele de trecere dintr-o fază într-alta sînt încă dificil de stabilit la *nivel clinic,* deşi în realitate acestea sînt momente de mare importanţă practică, impunînd adevărate schimbări, uneori paradoxale, ale conduitei terapeutice (puncte de inflexiune terapeutică), deoarece — pentru a deveni raţional — tratamentul trebuie să slujească cu fidelitate undele evolutive ale stării de şoc şi să aibă în permanenţă o acţiune intracelulară de susţinere a aparatului enzimatic şi membranar.

Evoluţia oscilantă a stării de şoc este şi *dizarmonică,* fiind cu totul diferită de o reacţie sistemică postagresivă obişnuită ; de aceea, în dinamica sa, şocul ajunge adesea la hotarul ireversibilităţii, peste care poate să şi treacă în lipsa unei terapeutici adecvate.

Nu se ştie încă cu certitudine care sînt criteriile, mai ales la nivel clinic, ale mult discutatei limite de apreciere ; cu siguranţă însă că această răscruce este hotărîtă la nivelul celulei de şoc, cu mult înainte de a apare semnele clinice terminale. În intimitatea metabolismului celular au loc prefaceri care străbat un drum lung spre relieful clinic ; de aceea clinicianul trebuie să gîndească permanent starea de şoc pînă la nivelul catenelor enzimatice şi a reflexelor funcţionale ale acizilor nucleici, ceea ce obligă ca fiecare gest terapeutic să fie realizat cu inserţie intracelulară. Clinica are astfel un cîştig inestimabil, deoarece — nepierzînd nimic din fascinanta sa suprafaţă —, dobîndeşte perspectiva unei adîncimi, împinsă pînă la izvorul intracelular al vieţii, vechiul termen de „tablou clinic" suferind o tridimensionare şi devenind „relief clinic".

Clinicianul chirurg este zilnic foarte aproape de sensibila coloană vertebrală a axei fiziopatologice a şocului şi se întîlneşte — împreună cu anestezistul-reanimator — la fiecare pas cu problemele hipoperfuziei tisulare şi ale perturbaţiilor homeostaziei organismului.

„Chirurgul modern trebuie să ştie fiziopatologie chirurgicală" afirma acad. prof. dr. Theodor Burghele, reamintind totodată clasica condiţie enunţată de Renè Leriche : „...pentru a fi de calitate, chirurgul

de azi trebiue să se ridice de la rangul de anatomist şi să ajungă la demnitatea de fiziolog".

Desigur că materia capitolelor, oferind aspecte diferite de studiu, nu poate fi decît inegală. Uneori sînt numai schiţate sau doar amintite cititorului tematicile conţinute în lucrări anterioare binecunoscute; alteori, dimpotrivă, cu bună ştiinţă sînt prezentate pe larg — şi reluate de-a lungul multor capitole — elemente considerate mai puţin tratate pînă în prezent în fenomenologia şocului.

Cititorul nu va găsi în această carte indicaţii precise — ci numai principii — asupra investigaţiilor şi terapeuticii potrivite fiecărui tip de şoc; marea varietate clinică impune adaptarea unei îngrijiri particularizată fiecărui caz şi lucrarea noastră a urmărit cu intenţie să evite orice schematizare.

Această carte nu este o carte despre clinica sau terapeutica şocului, ci doar o prezentare a fiziopatologiei stării de şoc, bazată pe perspectiva biologică a acestui fenomen şi pe o infuzie de noi date de biochimie, hormonologie, genetică, cibernetică, reodinamică şi termodinamică ce încearcă să reliefeze cîteva din faţetele, pînă nu demult, încă lăsate într-o nejustificată umbră.

Celor care vor regreta sau vor obiecta că unele afirmaţii sau idei nu au fost îndeajuns dezvoltate le amintim cuvintele lui Montesquieu: „Cînd tratezi un subiect nu este necesar să-l epuizezi; este suficient uneori să atragi atenţia asupra lui".

Cercetarea de durată a unui fenomen biologic complex — cum este starea de şoc — reprezintă desigur fructul unei munci efectuate în echipă şi care presupune în acelaşi timp antrenarea unor numeroşi colaboratori de specialitate. Autorii lucrării au avut numai rolul de iniţiere a metodelor experimentale şi un rol activ în dinamica realizării acestora; au avut însă şi curajul de a asocia datele cercetării la experienţa clinică şi, mai ales, de a-şi lua dificila răspundere a elaborării unui material omogen despre şoc, fenomen, prin însăşi natura sa, heterogen.

Studiile colectivului acestei monografii au fost executate în secţia de medicină experimentală a Spitalului militar central din Bucureşti *(dr. T. Giurgiu)* şi secţia de medicină nucleară experimentală de la Spitalul clinic Fundeni (*dr. O. Cavulea*). Examenele histologice au fost interpretate în laboratorul de morfopatologie al Spitalului militar central (*dr. I. Strîmbeanu*). Constantele biochimice şi enzimele plasmatice s-au determinat în laboratorul de biochimie al Spitalului militar central (*farm. dr. C. Apreotesei*), iar determinările hematologice la Centrul de hematologie al armatei (*dr. C. Iercan şi dr. R. Perlea*) şi la laboratorul de hematologie al Spitalului militar central (*dr. C. Satmari*).

Tuturor acestor şefi de secţii şi servicii — care au participat cu generozitate şi în mod nemijlocit la cercetarea multiplelor tematici impuse de studiul fenomenologiei şocului — le rămînem recunoscători, cît şi *dr. D. Singer, P. Ionescu, D. Bărboi, T. Safta, A. Verdeş* şi unui

Scanned with OKEN Scanner

numeros grup de colaboratori entuziaşti, fără al căror sprijin, practic, eforturile noastre ar fi fost insuficiente.

Faţă de colegii de secţie, de care — prin munca frumoasă depusă de-a lungul anilor — ne leagă însăşi realizarea unui colectiv, sîntem mai mult decît îndatoraţi, deoarece această lucrare le aparţine deopotrivă.

Dorim ca, în mod cu totul deosebit, să ne exprimăm sincera recunoştinţă profesorului dr. docent Ioan Teodorescu-Exarcu, ale cărui consideraţii şi indicaţii ne-au fost de un real ajutor.

Nu găsim cele mai potrivite cuvinte de apreciere şi de mulţumire pentru toţi colegii de breaslă, care — indiferent de specialitatea ce o slujesc — se întîlnesc la patul bolnavului a cărui suferinţă solicită zilnic întreaga noastră înţelegere, dăruire şi onestitate profesională.

Editurii militare îi sîntem recunoscători pentru solicitudinea şi receptivitatea pe care le manifestă continuu în materializarea temelor medicale, cît şi pentru modul cum a izbutit să transforme într-o activitate de plăcută colaborare dificila muncă de metamorfozare a manuscrisului brut într-o carte tipărită.

AUTORII

Scanned with OKEN Scanner

LISTA ABREVIERILOR

UTILIZATE ÎN TEXT
ŞI ÎN FIGURI
(prezentate în ordine alfabetică)

AB	— *Actual Bicarbonate* (bicarbonat actual)
ACTH	— hormon adrenocorticotrop
ADH	— hormon antidiuretic (vasopresină)
ADN	— acid dezoxiribonucleic
ADP	— acid adenozin 5-difosforic
AGL	— acizi graşi liberi
AMP-ciclic (3'5'-AMP)	— acid adenozin monofosforic ciclizat
ARN	— acid ribonucleic
ATP	— acid adenozin 5-trifosforic
BB	— *Buffer Bases* (baze tampon)
BE	— *Base Excess* (exces bazic)
CAG	— ciclul acizilor graşi (ciclul *Lynen)*
Cit. a, b, c	— citocrom a, b, c
CID	— coagulare intravasculară diseminată
CoA	— coenzimă A
COD	— calea oxidativă directă (şuntul pentozelor) *Warburg-Dickens-Lipmann*
COF	— catenă de oxidare-fosforilare
CRF	— corticotrop *releasing factor*
C_2SCoA	— acetat activ
CSSG	— glutation oxidat
DC	— debit cardiac
DHAP	— dihidroxiacetonfosfat
DOCA	— acetat de dezoxi-11-corticosteronă
DOPA	— dihidroxi-3,4-fenilalanină
1, 3-DPG	— 1, 3-difosfoglicerat
1, 2-DPG	— 1, 2-difosfoglicerat
EM	— calea *Embden-Meyerhof* sau glicoliza
EMK	— calea *Embden-Meyerhof-Krebs* sau procesul oxidativ
FAD ($FADH_2$)	— flavinadenindinucleotid (redus)
FDM	— factor depresor miocardic
FSH	— hormon foliculostimulant
FFK	— fosfofructokinază
FDP	— ester fructozodifosfat
F-6-P	— ester fructozo-6-fosfat
GABA	— acid gamma-aminobutiric
G-g-P	— ester glucozo-6-fosfat
GSH	— glutation redus
GSSG	— glutation oxidat
G-1-P	— ester glucozo-1-fosfat
G-6-P	— ester glucozo-6-fosfat
G-6-PDH	— glucozo-6-fosfatdehidrogenază

Scanned with OKEN Scanner

Hb — hemoglobină
HbO_2 — oxihemoglobină
Ht — hematocrit

IC — index cardiac
ICSH — hormon stimulant al insulelor *Leydig*
IgM (G,E etc.). — imunoglobuline M (G, E etc.)
IR — index respirator
IRA — insuficienţă renală acută
IR p A — insuficienţă respiratorie acută

K_i ; K_e (Na_i ; Na_e) — potasiu (sodiu) intra sau extracelular

LDH — lacticdehidrogenază
LH — hormon luteinizant
LTH — hormon luteotrop

MB (mb) — membrană bazală
MCR (mcr) — microcirculaţie
MPZ (mpz) — mucopolizaharide

NAD ($NADH_2$) — nicotinamidadenindinucleotid (redus)
NADP ($NADPH_2$) — nicotinamidadenindinucleotidfosfat (redus)

OAA — acid oxaloacetic

P_a — fosfat anorganic
PA — presiune arterială sistemică
PEP — fosfoenolpiruvat
*p*H — *p*H standard
pH_a — *p*H actual

$P_a CO_2$ sau P_aO_2 — presiuni parţiale arteriale a CO_2 sau O_2
P_ACO_2 şi P_AO_2 — presiuni parţiale alveolare a CO_2 sau O_2
PVC — presiune venoasă centrală
P_vCO_2 şi P_vO_2 — presiuni parţiale venoase a CO_2 sau O_2

ROPA — reacţie oscilantă postagresivă
RSPA — reacţie sistemică postagresivă
RF — *releasing factor* (factor hipotalmic de eliberare a tropilor hipofizari)

SB — *Standard Bicarbonate* (bicarbonat standard)
SNC — sistem nervos central
SRAA — sistem reticulat ascendent activator
SRE — sistem reticuloendotelial
STH (GH) — hormon somatotrop (hormon de creştere — *growth hormone*)
şunt AV — şunt arteriolovenular

TRF — tiretrop *releasing factor*
TRIS (THAM) — trihidroximetilaminometan
TSH — hormon tireostimulant
$T_3(T_4)$ — tiroton şi tiroxină

VSCE — volum sanguin circulant efectiv

Scanned with OKEN Scanner

Colegilor noştri,

tuturor celor care îngrijesc zilnic,
cu devotament şi onestitate,
oamenii bolnavi!

Scanned with OKEN Scanner

1

GENERALITĂȚI

„Șocul rămîne o noțiune, dacă nu chiar științifică, în schimb foarte utilă în practica clinică"

WALTER, F. BALLINGER, 1963

1.1 Precizări semantice
1.2 Istoric
1.3 Ecologie
1.4 Nosologie
1.4.1 Definiții
1.4.2 Noțiunea actuală de șoc
1.4.3 Delimitări
1.5 Sistematică
1.5.1 Clasificări etiopatogenice
1.5.2 Clasificări clinice
1.5.3 Clasificări stadiale
Bibliografie selectivă

1.1 PRECIZĂRI SEMANTICE

De la început, termenul de *șoc* a semnificat *o stare clinică gravă*, caracterizată — aproape întotdeauna — printr-o hipotensiune, cît și printr-o epuizare funcțională particulară a întregului organism uman.

A rămas actuală observația lui *Ronald W. Raven* din anul 1952: „complexitatea fenomenelor din cadrul stării de șoc nu poate fi limitată și constrînsă într-o definiție și poate că nici o înșiruire de cuvinte nu este capabilă să definească șocul" [71].

Se știe că pînă în prezent nici una dintre definițiile șocului nu a izbutit să redea întregul său înțeles. Acesta este dealtfel și primul argument al acelora care — în ultima vreme — propun să se renunțe la termenul de *șoc*. Dar viabilitatea acestei noțiuni este asigurată sub aspect medical cel puțin prin rădăcinile sale biologice inatacabile, care îi oferă în continuare în clinica umană un loc sigur. De aceea, pentru a păstra bogatul conținut intrinsec al conceptului de șoc este poate mai bine să se renunțe la încercările de a da o definiție, pentru că aceasta va fi întotdeauna săracă în elemente caracterizante descriptive. Este binecunoscută remarca aparținînd lui *Deloyers*: „șocul este mai ușor de recunoscut decît de descris și mai ușor de descris decît de definit".

Scanned with OKEN Scanner

Fără îndoială că noţiunea de *şoc* semnifică de fapt o *stare critică* produsă în organismul uman de acţiunea unui factor energetic nociv de o anumită intensitate. În urma acţiunii unui astfel de *factor şocogen*, organismul este sau distrus sau izbuteşte să-şi reechilibreze funcţiile vitale şi să supravieţuiască. Cele două posibilităţi sînt condiţionate de numeroase variabile ce caracterizează termenii intraţi global în reacţie — *factorul şocogen* şi *organismul şocat* —, la care se adaugă în clinică şi elementele de terapeutică.

Confuziile semantice abundă în utilizarea medicală a termenului de şoc. Este adevărat că a denumi şocul drept un „violent atac asupra vieţii" [99] pare mai mult literar decît util din punct de vedere practic. Dar este tot atît de adevărat că încercarea de a folosi o denumire a şocului sub forma unui *diagnostic nosologic de-sine-stătător* este o exagerare şi, în acelaşi timp, o inexactitate. De exemplu, diagnosticele de „şoc septic prin septicemie cu *bacillus proteus*" şi de „şoc hemoragic prin ruptura varicelor esofagiene", deşi par precise şi corecte la prima vedere, conţin o inversare sintactică şi — totodată — fiziopatologică. Şocul nu este prin el însuşi un *diagnostic*; el este numai o *stare biologică de maximă gravitate, consecinţă a unei etiologii precise; este o modalitate evolutivă severă a unei cauze patologice, care alteori poate evolua şi fără şoc.* Formularea corectă ar fi: „septicemie prin *bacillus proteus* cu stare de şoc septic" şi „hemoragie digestivă superioară — prin hipertensiune portală — cu stare de şoc hemoragic".

Primul avantaj al unei astfel de formulări diagnostice este subliniera *cauzei şocului*, care, în acelaşi timp, este şi *principalul obiectiv terapeutic*. Nu orice septicemie — ca dealtfel nici orice hipertensiune portală cu hemoragie digestivă superioară — este însoţită în mod obligatoriu de o stare de şoc. De asemenea, şocul hemoragic consecutiv rupturii varicelor esofagiene are unele particularităţi faţă — de exemplu — de şocul hemoragic printr-o ruptură splenică sau printr-o secţionare arterială traumatică.

Al doilea avantaj al unei astfel de formulări diagnostice este posibilitatea unei comode precizări a *stadialităţii* şocului (vezi 1.5.3), de mare importanţă pentru selectivitatea şi volumul atitudinii terapeutice. (De exemplu: „septicemie prin *bacillus proteus* cu stare de şoc septic în stadiul tardiv".)

Al treilea — şi nu şi ultimul avantaj — este proiectarea conceptului de şoc ca o *modalitate evolutivă* — cu o interesare fiziopatologică de o anumită intensitate şi durată — în cadrul unor entităţi nosologice bine precizate în practica clinică (traumatisme, boli infecţioase, boli endocrine, complicaţii ale unor boli degenerative etc.).

Şocul ca atare nu poate fi considerat simptom, boală sau sindrom; el nu poate apărea desprins de entităţile nosologice lezionale cunoscute în clinică. De aceea *şocul este doar manifestarea patologică de amploare sistemică şi de durată*, care apare din momentul cînd leziunile primare depăşesc, prin intensitatea şi/sau intervalul de timp al acţiunii lor, ceea ce s-ar putea

Scanned with OKEN Scanner

denumi „pragul de şoc". Peste acest prag hemoragia devine şoc hemoragic, septicemia devine şoc septic, contuzia osteomusculară generează şoc traumatic, arsura provoacă şoc postcombustional etc.

Conceptul de şoc, ca manifestare biologică globală, se sprijină şi pe datele experimentale ce confirmă superpozabilitatea interpretărilor — cel puţin în linii generale — pe toată scara animală. Este unul din motivele pentru care rezultatele cercetării experimentale pot fi în parte extrapolate la specia umană (vezi capitolul 2).

Ideea că şocul nu poate fi definit — întrucît este o entitate biologică fundamentală — a fost de multe ori exprimată *(Novelli)*, ca şi asemuirea lui cu o stare patologică esenţială de tip inflamaţie *(Mandache)*, alergie sau carcinogeneză *(Şuteu)*. Frapează numeroasele asemănări dintre fenomenele microcirculatorii şi celulare din şoc şi cele din reacţia inflamatorie *(Teodorescu-Exarcu)*; asemănări sînt şi între fenomenele imunitare ale şocului şi reacţia alergică în general, ca şi între dezorganizarea structurală şi funcţional-enzimatică celulară din şoc şi cea din celula neoplazică. Existenţa unor „tipare comune" face ca, atunci cînd inflamaţia sau alergia depăşesc caracterul unor fenomene locale, să apară reacţii generale transformate în binecunoscute forme de şoc: septic şi respectiv anafilactic (chiar dacă cel din urmă rămîne încă controversat). De asemenea, se cunosc şi tulburările coagulolitice care însoţesc anumite neoplazii şi merg pînă la apariţia unor adevărate coagulări intravasculare diseminate cu coagulopatie de consum şi fibrinoliză (fenomene atît de des întîlnite în şoc), ca şi hiperglicoliza din „celula de şoc" cu *efect Crabtree* (descris iniţial ca specific celulei canceroase).

Ne găsim în faţa unor „modalităţi fundamentale de răspuns" ale organismului uman la varietatea perturbaţiilor îndreptate împotriva existenţei sale, ceea ce, de fapt, trădează perspectiva biologică a fenomenului de şoc. *Pentru individ şocul poate fi considerat o solicitare ontogenetică neaşteptată şi de mare amploare, iar pentru specie, un factor de modelare filogenetică (Baglioni,* 1966; *Monod,* 1970; *Şuteu* şi *Bucur* 1974).

Supravieţuirea organismului uman după o stare critică de intensitate şocogenă se face numai cu preţul unei adaptări rapide a etaloanelor de reglaj homeostazic. În şoc solicitarea organismului depăşeşte regimul admis filogenetic, fiind de fapt o adevărată brutalizare ontogenetică. De aceea reechilibrarea după şoc, spontană sau/şi terapeutică, solicită brusc elasticitatea genofondului şi impune preţul unor „somaţii" (modificaţii) şi chiar „mutaţii acute" în economia metabolică a sistemului celular *(Dobzhansky)*.

Fără îndoială că un organism ce a supravieţuit unei intense stări de şoc rămîne purtătorul unor cicatrice multiple: unele evidente clinic, iar altele numai la nivel tisular sau chiar intracelular; acestea din urmă nu pot fi obiectivate decît histologic şi prin teste funcţionale metabolice.

În timpul unei stări de şoc solicitarea maximă o suportă, de fapt,

sistemul organizat funcţional al individului ca întreg; de aceea, la organismul ce a învins şi a depăşit starea critică de şoc aparatul de reglaj intra şi intercelular se îmbogăţeşte cu noi capacităţi adaptative, care, în timp, consolidează specia, oferindu-i o „imunizare" treptată faţă de „situaţiile şocogene" ce survin permanent în mediul ambiant.

Este o realitate simplă şi lesne de acceptat faptul că oamenii acestui secol se află într-o dificilă adaptare continuă la mediul din ce în ce mai complex poluat al planetei noastre, devenind posesorii unei rezistenţe biologice particulare, ce-i deosebeşte enorm de strămoşi (vezi 3.7).

Nu trebuie uitat că termenul de *şoc* a fost de la început folosit în cazul marilor sîngerări provocate de răni de război, care erau adesea urmate de exitus după o simptomatologie devenită apoi caracteristică *stării de şoc*. Nimeni nu a denumit prin termenul de *şoc* fenomenele care conduc la moarte rapidă după o meningoencefalită, o intoxicaţie acută, o asfixie etc.

Se pare că o primă condiţie importantă pentru utilizarea conceptului de şoc a fost de la început existenţa unui *interval de timp* necesar mobilizării globale a mecanismelor energogenetice ale organismului.

O altă condiţie pentru a folosi noţiunea de şoc este *integritatea anatomică şi funcţională* (cel puţin la început) a sistemului central neuroendocrin, „dispecerul" capabil să generalizeze în organism o reacţie de talia şocului. De obicei traumatismele cranioencefalice şi comele primitive nu sînt însoţite de tablouri clinice de şoc, dar un şoc poate fi însoţit şi de o comă (vezi capitolul 4).

Pe de altă parte, epuizarea prealabilă a circuitelor neuroendocrine (în traumatismele cranioencefalice) ca şi a catenelor enzimatice celulare (în intoxicaţiile acute) determină o slabă reacţie generală de răspuns şi decesul survine înainte de instalarea unei stări reale de şoc. Situaţia se întîlneşte şi în condiţii de front, la soldaţii epuizaţi fizic şi denutriţi sau, în timp de pace, la bolnavii vîrstnici, taraţi, cu boli cronice ireversibile.

A treia condiţie impusă utilizării noţiunii de şoc este existenţa unui *fenomen hemodinamic patologic* care să afecteze obligatoriu nutriţia celulară. De fapt, toate motivele pentru care *volumul sanguin circulant efectiv (VSCE)* nu-şi îndeplineşte competent rolurile multiple faţă de ţesuturi conduc în cele din urmă la variatele stări de şoc cunoscute.

Deşi destul de pretenţioasă, această triadă — devenită clasică pentru şoc — *interval de timp, integritate iniţială a sistemului neuroglandular şi fenomen vascular de redistribuţie fluidică patologică* a fost îndeplinită ulterior şi de afecţiuni care nu erau unanim considerate de la început ca generatoare de şocuri tipice (arsura însoţită de şoc combustional, septicemia urmată de şoc septic sau infarctul miocardic cu şoc cardiogen).

S-a ajuns astăzi la situaţia — dezarmantă pentru amatorii de reguli şi de clasificări — existenţei a peste o sută de circumstanţe patologice care pot antrena o stare de şoc [15, 20, 33, 39, 42, 78, 81, 87, 101].

Dar toate aceste peste o sută de stări de şoc au o „coloană verte-

Scanned with OKEN Scanner

brală patogenică comună", pe care apoi se inseră trăsături distincte, conferind particularităţile fiecărui tip de şoc.

În toate tipurile de şoc, oricare ar fi mecanismul iniţial de producere, *calea finală comună* pare să fie „perfuzia tisulară inadecvată" *(Hardaway)* care este prompt reflectată într-un „metabolism celular inadecvat" *(Şuteu).*

Mult mai utilă decît o definiţie limitată este înţelegerea evoluţiei conceptului de şoc. Descris iniţial în faţa unei plăgi cardiace sau vasculare, şocul a primit amprenta sa hemodinamică, de care se pare că nu se va putea desprinde niciodată fără să se desfiinţeze ca termen. O precizare este necesară însă imediat : nu capacitatea arborelui vascular contează în primul rînd, ci conţinutul său fluid, care — scăldînd întreaga „federaţie" celulară a macroorganismului — reprezintă şi *canalul informaţional* de integrare a întregului sistem. Iată de ce fenomenele circulatorii nu pot părăsi niciodată conceptul de şoc, pe care l-ar goli de conţinut (vezi capitolele 5 şi 7).

Treptat, în special pe cîmpurile de luptă, în perioada celui de-al 2-lea război mondial, în faţa politraumatizaţilor cu membrele strivite, şocul şi-a îmbogăţit semnificaţiile cu o altă teorie integrativă, aceea a rolului de coordonator al sistemului nervos, ulterior denumit *neuroglandular.*

Apoi s-a sesizat că fenomenele circulaţiei sistemice (determinate în clinică prin pulsul periferic şi presiunea arterială) nu sînt decît indicatori indirecţi — nu totdeauna fideli — ai perfuziei tisulare, de care răspunde de fapt sistemul microcirculaţiei străbătut de *volumul sanguin circulant efectiv.* Termenii de *flux sanguin regional şi perfuzie capilară* reflectă mult mai precis realitatea, depinzînd direct de *VSCE.*

A devenit foarte clar faptul că *hipotensiunea nu este sinonimă cu şocul* şi că ceea ce s-a întîmplat foarte adeseori în trecut a fost că s-a tratat hipotensiunea şi nu pacientul şocat. Perfuzia tisulară şi debitul cardiac sînt în prezent înţelese ca elemente de control mult mai importante decît presiunea arterială *per se.*

Aproape imediat cu statuarea că şocul este o *perfuzie capilară inadecvată* [51] s-a înţeles că adevăratul beneficiar al tuturor schimburilor materiale în organism este *celula,* a cărei suferinţă hotărăşte reversibilitatea sau ireversibilitatea şocului. De exemplu, concentraţiile sanguine de acid lactic sînt proporţionale cu ineficienţa căilor metabolice intracelulare. S-a ajuns suficient de aproape de celulă ca să nu se remarce această adevărată „scenă lezională", şi imediat, şocul a fost denumit *dishomeostazie celulară globală acută* [91, 92]. În prezent redutele organitelor intracelulare sînt cucerite una după alta şi se ştie şi cum trebuie ajutate cînd sînt sufocate în condiţiile stării de şoc (vezi 8 şi 11). „Disecţia biochimică şi biofizică" a fenomenologiei celulare permite ca şocul să fie înţeles şi termodinamic — deoarece viaţa unui organism uman este susţinută prin menţinerea unei permanente surse de entropie pozitivă —, ca o tendinţă de biciuire şi apoi de epuizare a acestei surse de entropie pozitivă (vezi 9.6).

Incertitudinile în interpretarea justă, fiziologică şi clinică, a feno-

Scanned with OKEN Scanner

menelor dinamice ce caracterizează şocul persistă încă : nu se ştie destul de precis *cît* şi *cînd* ajută şi *cît* şi *cînd* dăunează redistribuţia sanguină cu centralizarea circulaţiei, creşterea uriaşă a concentraţiilor de catecolamine şi cortizol în umori, apariţia proteazelor vasoactive endogene, declanşarea fibrinolizei etc. De aceea este necesară o înţelegere mult mai profundă, mai elastică şi mai mobilă a fenomenelor declanşate în organismul şocat, cu tendinţele lor cînd agoniste, cînd antagoniste ; numai astfel se va reuşi modelarea lor terapeutică dinamică mereu în beneficiul organismului. Pentru *Dillon* şocul rămîne „o ecuaţie cu multiple necunoscute, a cărei rezolvare necesită o analiză stohastică a tuturor parametrilor homeostazici".

În plus, trebuie subliniat că parametrii sectorului intravascular pe care îi măsurăm în mod obişnuit în practică nu sînt decît o reflectare indirectă şi nu totdeauna exactă a perturbaţiilor sectorului intracelular. Pentru a surprinde în mod direct aceste perturbaţii trebuie cercetată şi celula, ca şi interstiţiul, de-a lungul întregii dinamici a şocului prin monitorizări şi dozări în flux continuu (vei 6 şi 9).

Celula de şoc se impune gîndirii fiziopatologice şi clinice actuale ca o necesitate, ea reprezentînd o temă şi un instrument de cercetare directă, precum şi o ţintă a terapeuticii moderne [68]. Studiul „celulei şocate" este în primul rînd o modalitate de adîncire a înţelegerii fenomenologiei şocului. În al doilea rînd, devine posibilă evidenţierea particularităţilor fiziopatologice ale populaţiilor celulare ce aparţin variatelor ţesuturi şi organe şi *care participă cu intensităţi diferite în ansamblul suferinţei macrosistemului şocat.* Au derivat astfel termenii de *hepatocit de şoc, eritrocit de şoc, endoteliocit de şoc* etc. Cunoaşterea gradului de afectare a sistemelor celulare — în funcţie de răspîndirea lor topografică intravisceralâ — va permite creşterea eficienţei gesturilor terapeutice, deoarece surprinderea momentului instalării insuficienţelor la nivelul „organului de şoc" este tardivă (vezi 10).

Rinichiul de şoc, ficatul de şoc, cordul de şoc sau plămînul de şoc, termeni încă destul de „moderni", trădează de fapt marile insuficienţe acute la nivel de organ a căror semnificaţie prognostică este severă.

Starea de şoc este o „modalitate de răspuns" a organismului uman la agresiunea mediului, modalitate care este filogenetic codificată în sistemele neuroglandulare de comandă şi de control. Răspunsul este coordonat circulator şi metabolic, după o dinamică ale cărei oscilaţii sînt iniţial corectoare, dar care, foarte repede, pot deveni — prin ele însele — dăunătoare. Se ştie că aproape toate fenomenele vitale de răspuns — la stimuli de orice natură — decurg după un acelaşi *pattern* biologic fundamental, denumit de aceea *primordial pattern* [37].

Pattern-ul (model, tipar, desen, simbol) exprimă la om efectul conştientizat produs de o acţiune exterioară percepută global [23]. Se întîmplă deseori să nu putem reda în cuvinte decît parţial complexitatea semnificaţiilor unui fenomen pe care-l intuim, îl sesizăm, ca întreg ; acesta este un *pattern*, un model uneori inexprimabil, dar care poate fi gîndit şi înţeles întocmai datorită

Scanned with OKEN Scanner

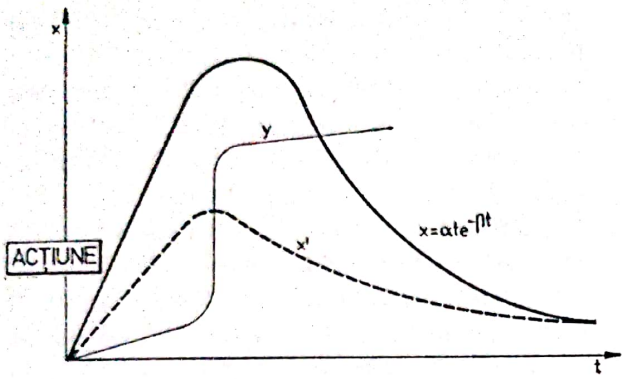


Fig. 1.1. Reprezentarea grafică a funcției „răspunsului vital fundamental" (modificată după *Grigg*). Răspunsul asimetric, X, poate fi uneori mai lent, X', sau sub forma integrată a sigmoidei, *Y*.

specificității „desenului" său intuitiv.

Grafic, *primordial pattern*-ul biologic reprezintă o curbă cu pante inegale: una rapid ascendentă atinge un maxim, de unde începe a doua, descendentă — dar mult mai lină — care tinde asimptotic către infinit (fig. 1.1). Astfel pot fi reprezentate grafic secusa musculară, stimulul nervos etc. Integrarea acestei curbe conduce la binecunoscuta *sigmoidă*, care simbolizează majoritatea fenomenelor biologice (saturarea, cinetica enzimatică, echilibrele pH-ului, concentrațiile hormonale etc.). Curba inițială, X, poate avea și o formă turtită, X', dacă activitatea energetică (pe ordonată) este mai lentă. Diferența dintre curbele X și X' poate fi asemuită cu aceea dintre un sprinteur și un mărșăluitor *(Grigg)*, dintre o boală acută și una cronică, dintre o formă hiperergică de șoc și una atenuată a răspunsului la traume etc.

În aceste curbe este conținută de fapt întreaga fenomenologie a stării de șoc, cu dinamica sa înțeleasă astăzi pînă în intimitatea sistemelor celulare. Dacă *pattern*-ul răspunsului biologic fundamental — considerat ca fenomen izolat — este curba asimetrică descrisă, *pattern-ul evolutiv* ia forma unei *sinusoide*, o însumare de „pulsații" biologice pozitive și negative (vezi 1.5.3). Aproape toate capitolele acestei lucrări încearcă să insere evenimentele fiziopatologiei șocului de-a lungul sinusoidei, care pare că exprimă cel mai fidel oscilațiile biologice homeostazice.

1.2 ISTORIC

De acum 2 000 de ani, *Celsus* ne-a lăsat o admirabilă descriere clinică a tabloului hemoragiei acute: „cînd inima a fost rănită se produce o mare pierdere de sînge, pulsul se stinge, culoarea pielii este de o extremă paliditate, o transpirație rece și mirositoare umezește corpul, extremitățile devin reci și moartea survine repede".

1230. Termenul de șoc este folosit pentru prima dată ca verb în sensul de „a lovi" (a șoca). În turnirele medievale acest termen (de origine engleză — *to shock* — sau flamandă — *shocken)* sugera izbitura pieptarului cu lancea.

1523. „Șocul" este folosit la modul general ca substantiv cu sensul de lovitură puternică și brutală.

1640. Apare și înțelesul figurat cu sensul de a contraria, a tulbura etc.

1743. Chirurgul francez *Le Dran* denumește prin șoc „starea organismului apărută după pătrunderea unui proiectil". În același an termenul „shock" pătrunde în literatura medicală engleză prin traducerea tratatului lui Henri François Le Dran sub titlul „A Treatise of Reflections Drawn from Experience with Gunshot Wounds".

Scanned with OKEN Scanner

1795. Se pare că *James Latta* introduce termenul de şoc în medicină cu sensul clinic în care este folosit şi astăzi. În terminologia medicală anglosaxonă s-a folosit de la început şi cuvîntul „collaps" de la latinescul „conlapsus" iar confuzia a trecut şi la termenul descriptiv german „Zusammensenkung". Acestea sînt rădăcinile controverselor semantice ce persistă şi în prezent.

Larrey face numeroase descrieri ale tablourilor clinice la marii răniţi ai campaniilor napoleoniene.

1825. Travers foloseşte termenul *şoc traumatic* într-un memoriu în care descrie stadiul de „prostraţie cu excitaţie" sau „forma eretică", în care şocatul, agitat, se sufocă şi cere apă.

1827. Guthrie, în tratatul său despre rănile prin vapori, utilizează din nou termenul şoc, pe care îl folosise pentru prima oară în tratatul despre rănile extremităţilor prin arme de foc, apărut în anul 1815.

Pirogov descrie „stupoarea traumatică" care corespunde primului stadiu de şoc : „cu mîinile şi picioarele inerte, rănitul stă amorţit, fără să se mişte, nu ţipă, nu geme, nu se vaită, nu participă la nimic, nu doreşte nimic, corpul este rece, faciesul palid, cadaveric, privirea fixă, pierdută, pulsul filiform, abia perceptibil. La întrebări nu răspunde sau şopteşte ceva numai pentru el, abia auzit".

Golz, în urma experienţelor pe broască, demonstrează că şocul, prin reflexe vasomotorii, interesează nu numai inima, cum se credea pînă atunci, ci întregul sistem circulator.

1832. Thomas Latta foloseşte pentru prima oară o soluţie salină administrată intravenos într-o stare de şoc hipovolemic (un bolnav de holeră).

1848. François Franck produce experimental manifestări circulatorii, asemănătoare celor din şoc, prin lezarea trigemenului.

1856. La un an de la descrierea de către *Thomas Addison* a bolii ce-i poartă numele, *Brown-Sequard* demonstrează experimental că viaţa fără suprarenală nu este posibilă ; şi tot *Brown-Sequard* atrage atenţia asupra tulburărilor circulaţiei capilare în şoc, pe care le denumeşte „inhibiţia schimburilor". De aceea poate fi considerat ca pionierul introducerii capilarului şi metabolismului celular în tabloul şocului.

1867. Morris publică a doua monografie, după aceea a lui *Guthrie,* în care se foloseşte termenul de şoc în înţelesul său medical *(Tratat practic asupra şocului după operaţii şi traumatisme).*

Fischer demonstrează, prin lucrări experimentale, că în şoc se produce o dilatare a sistemului venelor profunde, în special a sistemului portal.

Bloodgood denumeşte acumularea de sînge în patul venos o *hemoragie intravasculară.*

1879. Mapother subliniază că în şoc modificarea fundamentală este vasoconstricţia.

1883. În *Enciclopedia internaţională de chirurgie* capitolul fiziopatologiei şocului se încheie cu cuvintele : „în rezumat, şocul este un exemplu de paralizie reflexă în sensul cel mai strict al cuvîntului, o suspendare a reflexelor interesînd toate funcţiile sistemului nervos şi nu limitate numai la cord şi la vase". Tot aici — pe lîngă recomandarea administrării de opiu, stricnină, beladonă şi digitală —

Scanned with OKEN Scanner

Richardson preconiza amoniac intravenos sau *per os*, pentru a menţine fluiditatea sîngelui şi a contracara coagularea, fenomen considerat caracteristic în stadiile avansate ale şocului.

1895. John Collins Warren emite primul ideea că şocul este o reacţie de răspuns a organismului cu intenţie de adaptare la o situaţie lezională ce-i pericliteză viaţa.

1896. Lister face afirmaţia că anestezia şi substanţele anestezice — atunci descoperite — vor anihila nu numai durerea, dar şi stările de şoc.

1901. În *Tratatul american de chirurgie, Park* distinge între ei termenii de şoc şi de colaps, descrie ca varietăţi evolutive *şocul torpid* (apatic), *şocul erectil* şi *şocul întîrziat* (tardiv) şi recomandă soluţiile saline ca fiind la fel de eficiente ca sîngele.

1899-1903. George W. Crile, renumitul chirurg din Cleveland, adaugă la reflexele inhibitorii vasomotorii ale şocului şi reflexele inhibitorii pentru inimă, plămîni, termoreglare şi troficitate. El considera şocul ca o stare de „colaps vasomotor" — deci o vasodilataţie datorită lipsei de răspuns a periferiei la stimularea simpatică [25]. Acest mare experimentator a emis ideea existenţei unui sistem visceral (incluzînd creierul, tiroida, suprarenalele, ficatul şi muşchii) capabil să transforme energia potenţială în energie cinetică şi a afirmat că ar fi atîtea forme de şoc cîte cauze pot tulbura acest sistem multivisceral. Tot lui *Crile* îi aparţine şi afirmaţia că singurul mediu fluid care poate îndeplini toate funcţiile sîngelui uman nu poate fi decît tot sîngele uman transfuzat.

1905. Malerne formulează teoria vasoconstrictorie a şocului pe care o iniţiase *Mapother.*

1910. Henderson susţine că tulburarea fundamentală în şoc este venodilataţia, cu scăderea întoarcerii venoase la cord, care s-ar datora hiperventilaţiei ; lansează astfel „teoria acapniei". El sesizează că tensiunea arterială se prăbuşeşte în ciuda hiperactivităţii sistemului nervos vasomotor şi a arteriolo-constricţiei [41].

1912. Trendelenburg surprinde descărcarea unor mari cantităţi de adrenalină în vena suprarenală la pisică, după provocarea unei hemoragii.

1914. Mann constată la cîinele cu hemoragie creşterea rezistenţei periferice prin vasoconstricţie.

1917. Bainbridge şi *Trevan* stabilesc că scăderea volumului sanguin este elementul patologic de bază în şoc.

1917. E. Archibald şi *W. S. McLean* atrag atenţia prima oară că se insistă prea mult asupra importanţei hipotensiunii în şoc, pierzîndu-se din atenţie leziunile în sine cît şi insuficienţele viscerale regionale.

1918. Dale demonstrează că histamina produce tulburări de tipul celor caracteristice şocului şi caută, fără succes, să găsească această substanţă în focarul leziunilor traumatice [26].

1914-1920. Cannon şi *Bayliss* — ca fiziologi — şi apoi chirurgii *Quénu* şi *Delbet* dezvoltă teoria resorbţiei toxice în şoc. Existenţa toxemiei, plecată din dezagregarea şi histoliza ţesuturilor devitalizate, susţine ideea intervenţiei chirurgicale precoce pentru îndepărtarea focarului toxic. Acum se dă o explicaţie logică şocului ce apare la

Scanned with OKEN Scanner

ridicarea garoului şi este introdus în centrul circuitelor fiziopatologice ficatul, ca organ-cheie. Pentru *Quénu* şocul este o „toxemie traumatică". *Quénu* şi *Duval* descriu cei trei „H" din clinica şocului: *hipotensiune, hipotermie, hipoestezie.*

1919. Cannon emite conceptul de „şoc izovolemic", adică fără pierdere externă de fluide.

1919. N. M. Keith emite relaţia directă între severitatea şocului şi scăderea volumului sanguin.

Richet descrie şocul anafilactic, de la început criticat de către cei care nu admiteau pe atunci decît două entităţi: şocul *traumatic* şi cel *operator.*

1923. Douglas, pentru a combate colapsul vascular, introduce adrenalina în tratamentul şocului.

1923. W. B. Cannon şi *W. M. Bayliss* reuşesc să organizeze prima unitate spitalicească şi prima echipă destinată studiului şi terapiei stărilor de şoc.

1928. Se extrage hormonul natural al suprarenalei, iar *Swingle* şi *Pfiffmer* demonstrează că acest hormon — *cortina naturaiă* — poate restaura, experimental şi clinic, viaţa.

1930. Blalock şi *Phemister* remarcă printre primii că administrarea tardivă de lichide la şocaţi nu mai are efect terapeutic. Acest *şoc tardiv* care nu mai răspunde la tratament a fost denumit şi *şoc ireversibil.* Tot *Blalock* defineşte şocul ca o discrepanţă între conţinător şi conţinut şi apreciază la peste 30% cantitatea de fluid circulant sechestrată în zona focarului traumatizat. În acest fel se explică apariţia şocului traumatic şi fără eliberarea unei toxine (cea mai suspectată pe atunci fiind histamina) [9].

1923-1937. Cannon elucidează fenomenele redistribuţiei sanguine ca efect al catecolaminelor, creierul şi cordul fiind organele irigate preferenţial. El indică morfina ca tratament pentru blocarea efectului vasoconstrictor produs de stimulul dureros [19].

1937. Dragstedt lansează termenul de „şoc peptonic".

1938. Apare monografia lui *Moon* asupra fenomenelor de dilatare şi permeabilizare capilară din timpul şocului. *Moon* elaborează şi o schemă fiziopatologică valabilă pentru toate formele de şoc. Traumatismele, arsura, toxinele microbiene sau tisulare etc. acţionează pe endoteliul capilar şi declanşează un cerc vicios: atonie capilară — hiperpermeabilitate — plasmexodie — reducerea masei sanguine circulante — hemoconcentraţie — scăderea debitului cardiac — reducerea circulaţiei periferice — hipoxie tisulară — acidoză — atonie capilară. Datorită acestei scheme s-a făcut cel mai important pas terapeutic: *reumplerea cu fluide a spaţiului vascular.* Tot *Moon* reintroduce noţiunile de *şoc izovolemic* şi *şoc hipovolemic.*

1940. Scudder relevă rolul hemoconcentraţiei şi hiperpotasemiei în evoluţia şocului şi emite principiile de tratament al acestor tulburări.

1941. Bywaters descrie insuficienţa renală acută din leziunile prin strivire *(crush injuries syndrome)* [17].

1941. Freeman a demonstrat apariţia unei stări de şoc — similară cu aceea din şocul hemoragic sau traumatic — după o perfuzie prelungită de adrenalină. S-a creat astfel termenul de şoc *adrenalinic,* precum şi suportul logic al folosirii *adrenaliticelor* în şoc.

1942. Wiggers şi *Werle* subliniază rolul insuficienţei cordului stîng în

Scanned with OKEN Scanner

progresiunea șocului. *Wiggers* imaginează un model de șoc hemoragic experimental mult folosit și în prezent.

1943. A. Cournand și *D. W. Richards* realizează primele măsurători ale debitului cardiac la pacienții în șoc.

1944. Westerfield comunică șocul prin kallikreină.

1948. Ahlquist descrie receptorii periferici α și β-adrenergici.

1949. Hench și *Kendall* comunică rezultatele obținute prin administrarea cortizonului în afecțiunile inflamatorii: începe cunoscuta epocă a folosirii terapeutice a hormonilor glucocorticoizi.

1950. Selye definește șocul ca fiind suma tuturor fenomenelor generale nespecifice provocate de expunerea bruscă la stimuli pentru care organismul nu este adaptat cantitativ și calitativ [79].

1950. Wiggers publică monumentala sa monografie asupra șocului.

1951. Knisely fundamentează explicația fenomenului aglutinării celulare intravasculare și lansează termenul de *sludge*.

1953. La reuniunea Sfatului medical științific al Ministerului Sănătății din România s-a considerat șocul ca *un sindrom corticovisceral acut (Țurai)*. S-au introdus noțiunile de *șoc compensat* și *șoc decompensat* și s-au pus bazele unei terapeutici, care urmărește mai ales profilaxia decompensării șocului.

Diacenko și întregul grup de cercetători de la Academia medico-militară *Kirov* din Leningrad combat absolutizarea teoriei corticoviscerale în șoc ca și terminologia de șoc compensat și decompensat, mai ales pentru faptul că ignoră leziunile organice cauzate, al căror tratament trece — în mod nepermis — pe al doilea plan.

1954. Ricker propune mecanismul „șocului local" ca fiind triada: nerv-vas-țesut, având la bază reflexul de axon.

1955. Lillehei formulează teoria *anoxiei stagnante*, ce apare datorită contractării venulare, etapă în evoluția șocului spre ireversibilitate. El propune și blocarea farmacologică a α-receptorilor pentru a deschide precoce microcirculația [52].

1955. Fine, Lillehei și *Weil* descriu rolul major jucat în șoc de către bacteriile intestinale [33].

1955. Spink și grupul său din Minnesota inițiază planul de cercetare a șocului bacterian, care a devenit repede o entitate unanim recunoscută.

1955. Rusher a arătat că la om patul capilar conține în mod normal 5-7% din volumul sanguin circulant, ceea ce reprezintă de fapt numai 1/3 din patul capilar activ, irigat alternativ prin procese autoreglante locale. În timpul acidozei din stările de șoc, prin deschiderea întregii rețele capilare, se poate capta 10-15% din volumul circulant efectiv.

1955-1960. Zweifach, Chambers și *Shorr* studiază microcirculația normală și în șoc, iar împreună cu *Mazur* descriu „materialul vasoexcitator" (asemănător reninei) și „materialul vasodilatator" (fabricat de ficat în faza tardivă a șocului).

1956. Knisely, Eliot și *Gelin* comunică cercetări fundamentale asupra reologiei fluidului sanguin în șoc [46].

1958. Natof și *Sadove* substituie din nou termenului șoc pe cel de „colaps cardiovascular". Reîncep controversele semantice, care încă persistă.

Scanned with OKEN Scanner

1958. Huckabee publică prima lucrare de sinteză asupra metabolismului celular în condiţii de anaerobioză [42].

1960. Kulowski publică monografia „Crash Injuries" la editura Charles C. Thomas Publisher [48].

1960. Werle scrie un studiu detaliat asupra polipeptidelor vasoactive şi rolul lor în perturbările perfuziei tisulare [102].

1960. Lucrările lui *Sutherland* [93] stabilesc rolul de mediator nespecific intracelular al adenozin-3-5-fosfatului pentru catecolamine şi hormonii sterolici şi proteici *(cAMP* sau *3'-5'-AMP).*

1961. Simeone afirmă că tabloul clinic al şocului rezultă dintr-o pluralitate etiologică manifestată însă printr-o cale patologică comună: *perfuzia inadecvată a organelor* [87].

1962. Apare un bogat material asupra tuturor fenomenelor şocului adunat în volumul *Şocul — patogenie şi terapeutică,* editat de Ciba Symposium, Academic Press, New York.

1962. Moore deschide etapa cercetărilor metabolismului în şoc, împărţind evoluţia şocului în trei faze: catabolică, intermediară şi anabolică. Monografia sa numără în prezent zece ediţii [60].

1962. Lewis şi *Hollander* emit ipoteza că sfincterele precapilare scăldate într-un sînge acid şi stagnant îşi pierd tonusul.

1962. Cope şi *Litwin* [22] publică prima lucrare ce subliniază importanţa circulaţiei limfatice în şocul de tip hemoragic.

1963. Burghele publică monografia *Rinichiul de şoc* în România şi la editura Masson.

1963. Palmeiro propune splanhnicectomia în şoc.

1963. Zweifach publică un index al lucrărilor ce au avut drept tematică şocul, apărute între anii 1950-1962 [103].

1963. Rhoads şi *Howard* [72] realizează monografia „The Chemistry of Trauma".

1964. Apare la Boston volumul „Şocul", în care *Hershey* accentuează asupra elementelor metabolice tisulare ale şocului [42].

1964. Hayasaka şi *Howard* publică un studiu monografic al şocului septic cuprinzînd date experimentale şi clinice.

1965. Weil demonstrează că megadozele de cortizon scad în şoc rezistenţa arteriolară periferică.

1965. Mills şi *Moyer* prezintă într-un monumental volum lucrările cu tema patogeniei şi tratamentului şocului prezentate la al 12-lea simpozion *Hahnemann* [58].

1965. Are loc la Boston un important simpozion cu tema „Şocul" unde *Hardaway* a expus problema microcoagulării, *Litwin* viscozitatea sanguină, *Moore* mecanismele terminale ce conduc la exitus, *Cahill* suferinţa plămînului, *Shoemaker* principiile de fiziopatologie etc.

1965. Apare în Anglia cartea lui *J. H. Hunt* [43] cu titlul „Accident Prevention and Life Saving" la editura Livingstone Ldt.

1965. Thal şi *Wilson* [97] publică o sinteză a cunoştinţelor certe pînă la acea dată asupra fiziopatologiei şocului.

1965. Cahill începe să publice primele cercetări concludente asupra importanţei plămînului uman în stările de şoc [18].

1966. Hardaway publică lucrarea sa fundamentală despre „coagularea diseminată intravasculară", sugerînd utilitatea tratamentului cu fibrinolitice şi heparină în şoc [40]. În acelaşi an şi cu acelaşi subiect apare şi cartea lui *McKay.*

Scanned with OKEN Scanner

1966. Mandache publică în România lucrarea monografică cuprinzînd cercetări experimentale și studii clinice asupra fiziopatologiei circulației și imunității în șoc [53].

1960-1970. Laborit și școala sa pun bazele și apoi dezvoltă, teoretic și terapeutic, concepția interpretării șocului ca o „reacție oscilantă postagresivă dizarmonică". De asemenea subliniază importanța terapeutică în șoc a clorpromazinei și a blocării farmacologice a sistemului reticulat ascendent activator. Această echipă de experimentatori întreprinde și în prezent un vast program de cercetare a anomaliilor enzimatice intracelulare și studiază pe un front larg totalitatea fenomenelor reacționale postagresionale. Încă în anul 1964 *Laborit* a publicat lucrarea „Reacția organismului la agresiune și la șoc", iar în anul 1965, monografia „Reglările metabolice" [49, 50].

1967. Între 2-6 aprilie are loc în Anglia *„Centenarul Lister"*, a cărui tematică a cuprins, aproape în întregime, problemele menținerii homeostaziei în condițiile tulburărilor circulatorii, respiratorii și metabolice majore.

1967. Weil și *Shubin* publică lucrarea „Diagnosticul și tratamentul șocului", cu un pronunțat caracter clinic chirurgical [101].

1967. Shoemaker publică o amplă monografie intitulată „Shock-Chemistry, Physiology and Therapy" [81].

1968. Chiotan și *Cristea* elaborează în România monografia „Șoc-fiziopatologie-clinică-tratament", o reușită aducere la zi a cunoștințelor acumulate în înțelegerea și tratarea acestui fenomen [20].

1968. Shepro și *Fulton* realizează o carte de microfiziopatologie intitulată „Microcirculation as Related to Shock".

1968. Teodorescu-Exarcu publică în România monografia „Agresologie chirurgicală generală", devenită foarte repede carte de căpătîi pentru fiecare chirurg care înțelege imperativele unei gîndiri fiziopatologice a gestului operator [95]. În anul 1974 același autor publică o amplă lucrare de sinteză cu titlul „Patologie biochimică" [96].

1968. La editura Saunders se editează un monumental tratat — „The Management of Trauma" — de *Ballinger, Rutherford* și *Zuidema* [5].

1969. Dogru lansează ideea paradoxală că ireversibilitatea șocului s-ar datora mai mult dispariției unor substanțe utile organismului care nu mai circulă sistemic (sînt blocate), decît apariției unor substanțe nocive.

1969. Are loc la Freiburg „Simpozionul internațional asupra modificărilor metabolice în șoc".

1970. Porter și *Knight* realizează o deosebită lucrare asupra metabolismului energetic în traumatisme.

1970. Editura Universității din Illinois publică o lucrare dedicată tratamentului cu cortizon în șoc sub coordonarea lui *Shumer* și *Nyhus*.

1970. Are loc, la Aalborg, a 6-a Conferință europeană asupra microcirculației și șocului.

1971. Apare o nouă monografie a unui larg colectiv condus de *A. C. Thal* intitulată „Șocul. Bazele fiziologice ale terapeuticii". Lucrarea, prefațată de *O. H. Wangensteen* și prezentată de *W. C. Shoemaker*, subliniază importanța înțelegerii la nivel biochimic a suferinței bolnavilor șocați.

1971. Un simpozion internațional are loc la Wiesbaden avînd ca temă

Scanned with OKEN Scanner

inhibiţia proteazică în cadrul terapeuticii stărilor de şoc.

1971. În Oklahoma City se organizează un simpozion internaţional asupra mecanismelor patogene fundamentale în stările de şoc; cu această ocazie se stabilesc puncte de vedere comune în privinţa fiziopatologiei şi, mai ales, asupra terapeuticii stadiale a şocului.

1971. Hershey şi *Del Guercio* realizează o scurtă monografie dedicată în exclusivitate şocului septic întîlnit în clinica umană.

1972. Forscher, Lillehei şi *Stubbs* publică la editura Excerpta Medica o monografie intitulată: „Shock in Low and High-Flow States". Este clarificat cu această ocazie un punct de vedere modern în privinţa clasificării stărilor de şoc.

1972. Ingram revizuieşte, într-o serie de articole, ultimile studii asupra rolului sistemului complementului în situaţiile generale de stres şi particulare de şoc [44].

1972. Apar la Londra, sub îngrijirea lui *Ledingham* şi *McAllister*, lucrările unei ample conferinţe generale asupra stărilor de şoc.

1973. Shires, Carrico şi *Canizaro* publică o monumentală monografie cu titlul „Shock" la editura Saunders.

1973. Schwartz, Lillehei, Shires, Spencer şi *Storer* clarifică principiile teoretice şi practice fundamentale în privinţa patogeniei şi terapeuticii şocului în cunoscutul lor tratat „Principles of Surgery" [78].

1976. Messmer şi *Sunder-Plassmann* scriu un capitol splendid despre şoc în ampla monografie „Surgical Pathophysiology".

1977. Apare la editura McGraw-Hill cartea lui *B. D. Rose* asupra clinicii tulburărilor de echilibru acidobazic.

1978. La editura medicală Bucureşti a apărut lucrarea „Înlocuitori coloidali de plasmă" de *Z. Filipescu, N. Mustăţea* şi *R. Briciu.*

1978. Apare o suită de lucrări dedicate studiului şocului septic la om, aparţinînd unor colective conduse de *M. Weil* (în California), *A. E. Baue* (în Connecticut) şi *J. C. Bowen* (în Louisiana).

1978. Studii numeroase îmbogăţesc cunoaşterea pentru toate verigile şocului, dar cele mai utile pentru terapeutică sînt precizările actuale asupra deplasărilor fluidului interstiţial nu numai spre vase ci şi spre spaţiul celular *(G. T. Shires).*

1979. Este anul unor numeroase reeditări de lucrări monografice asupra stărilor de şoc, cît şi anul apariţiei unor articole fundamentale dedicate studiului clinic şi fiziopatologic al bolnavilor, îndeosebi cu şocuri de tip septic sau/şi traumatic. Dezechilibrele volemice, electrolitice şi metabolice sînt din ce în ce mai frecvent explorate şi corectate terapeutic la nivelul celular. S-au perfecţionat sistemele de monitorizare (fluxuri sanguine arteriale şi venoase, presiuni parţiale gazoase, parametrii echilibrului acido-bazic), au sporit posibilităţile alimentaţiei parenterale şi s-a îmbunătăţit asistarea corectă şi eficientă a ventilaţiei pulmonare, ca şi prevenirea şi combaterea septicităţii în cadrul stărilor de şoc.

Au devenit în prezent binecunoscute în toate ţările dezvoltate centrele naţionale de cercetare a fenomenologiei şocului, cît şi saloanele de terapie intensivă cu camere de urmărire monitorizată a marilor şocaţi („bolnavii critici"), unde se duce zilnic, în orice unitate clinică majoră, lupta pentru salvarea vieţii umane.

Scanned with OKEN Scanner

Moldoveanu Nadica

1.3 ECOLOGIE

Terminologia conflictelor organismului uman cu elementele nișei sale ecologice nu este încă standardizată. În relația sa cu mediul extern, ca și în cadrul optimal al funcționalității mediului său intern, organismul uman este pîndit de numeroase „surprize" care pot lua aspecte diferit numite: *stress, agresiune, șoc, traumă.* Între acești patru termeni există suprapuneri, dar și multe deosebiri, care nu permit desființarea nici unuia dintre ei. De aceea se și impune o corectă utilizare a fiecăruia, cu atît mai mult cu cît ei pot denumi pe rînd aspectele evolutive ale unui același caz.

O primă noțiune — folosită în prezent mult peste granițele medicale — este aceea de *stress,* ceea ce ar reprezenta global o „stare de solicitare energetică" treptat epuizantă.

Tensiunile între organism și mediu se pot instala insidios, începînd cu o perioadă de adaptare; urmează apoi o suprasolicitare a pivotului vegetativ-endocrin (axa hipotalamohipofizocorticosuprarenală). Este ceea ce s-a numit un *stress cronic prin repetiție,* adică o tensiune de durată cu două efecte: spolierea energetică a axului neuroendocrin și epuizarea psihică prin efortul emoțional continuu de adaptare *(Selye)* [79].

Dar *stress*-ul poate fi și *acut,* în care caz violența stimulilor determină o descărcare brutală a axei amintite. Una din consecințele posibile ale unui astfel de „torent corticoidal" se poate exprima și prin binecunoscutul „ulcer prin *stress*" întîlnit în evoluția șocurilor hemoragice, traumatice sau combustionale (vezi 10.1.1).

Sress-ul trebuie considerat ca un termen de maximă generalitate care sugerează un dezechilibru organism-mediu, avînd obligatoriu elemente de epuizare emoțional-motivațională și o suprasolicitare a axei endocrine.

Starea de șoc apare astfel ca un caz particular de stress, cu un accentuat conținut vascular și metabolic.

Un alt termen nespecific, *față de care șocul este tot un caz particular,* este acela de *agresiune* în sens biologic. Organismul uman funcționează ca un sistem energetic deschis, efectuînd continuu schimburi cu mediul extern. Cînd calitatea sau intensitatea schimburilor energetice capătă un caracter agresiv, ce depășește reactivitatea adaptativă a organismului, apare tulburarea integrității fiziologice sau/și anatomice a sistemului ca ansamblu. Dacă schimburile organism-mediu au în mod obișnuit valori echivalente, *agresiunea* apare ca un *atac* neașteptat ce produce o *leziune.* Inițial localizată, *leziunea* poartă amprenta specificității agentului etiologic; răsunetul său sistemic însă pierde particularitățile inițiale, devenind *nespecific.* Alterările locale împreună cu cele sistemice postagresive alcătuiesc *sindromul lezional.*

Dacă violența agresiunii nu duce imediat la moarte, organismul are răgazul să mobilizeze un complex de reacții sistemice de compensare — de asemenea nespecifice — care alcătuiește *sindromul reacțional* (fig. 1.2).

Din împletirea elementelor sindromului lezional cu cele ale sindromului reacțional *(Teodorescu-*

Scanned with OKEN Scanner

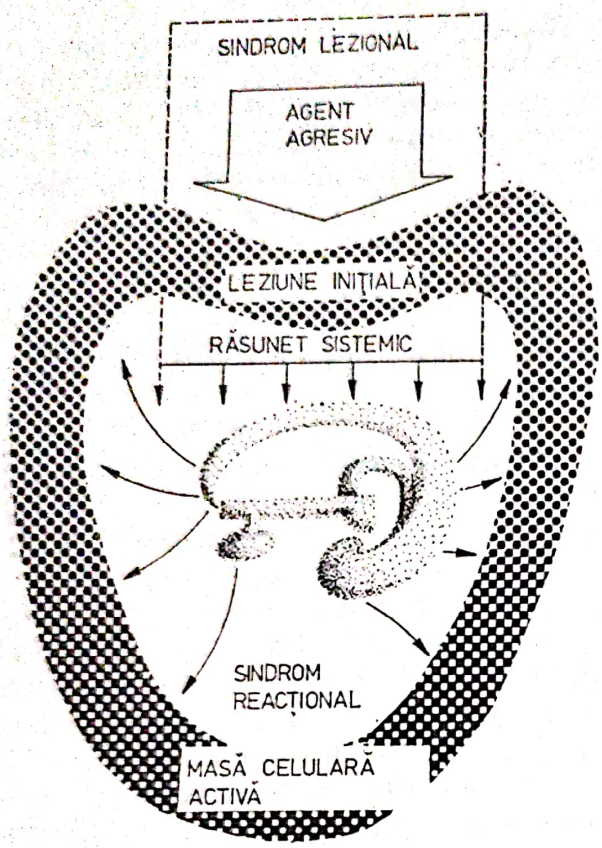


Fig. 1.2. Răsunetul sistemic al *leziunii iniţiale* este analizat în circuitele neuroendocrine centrale şi generalizat în organism sub forma *sindromului reacţional.*

Exarcu) rezultă exprimarea, variată ca intensitate, a *bolii postagresive,* care, desigur, include şi situaţiile mai restrînse ale „bolii posttraumatice", un alt termen nespecific folosit de unii autori [1, 2, 8, 29, 67, 98, 99, 101].

Termenul de *traumatism* se utilizează într-un registru foarte larg pentru leziuni diverse ale organismului uman. Folosit iniţial pentru plăgi şi contuzii provocate prin lovituri mecanice, termenul s-a extins şi la leziunile generate prin agresiuni termice, chimice sau electrice, prin forţa gravitaţională sau prin modificări de presiune atmosferică *(Ballinger* şi *Zuidema).*

Unele leziuni traumatice au un răsunet sistemic sever, dezvoltînd stări de şoc ; altele sînt limitate la unul sau la două viscere, fără alte dezechilibre funcţionale periculoase.

Însumarea topografică a mai multor leziuni traumatice a condus la noţiunea de *politraumatism,* în sfera căreia se include — ca un caz particular — şi termenul mai „omogen" de *polifracturat.*

Leziunile politraumatizaţilor se potenţializează agravant între ele şi se însoţesc aproape întotdeauna de o stare de şoc ; în astfel de circumstanţe (specifice accidentelor de circulaţie şi de muncă, căderilor de la înălţime sau în situaţia calamităţilor naturale) apar îndeosebi stările de şoc cu componentă traumatică dominantă, împletite, desigur, şi cu componente hemoragice şi septice.

Efectele sistemice ale leziunilor traumatice constau în dezechilibre circulatorii cu redistribuţii volemice intersectoriale, modificări electrolitice şi în balanţa azotată, tulburări ale reglajelor hormonale şi pierdere ponderală globală, toate aceste perturbaţii fiind reunite sub denumirea de *sindrom sistemic posttraumatic (Brooks, Sevitt, Şuteu)* [12, 80, 91].

Orice traumă este dominată însă de efectul său local — leziunea — şi de complicaţiile acesteia, la început locoregionale şi ulterior sistemice. Leziunea, numită fie *plagă* sau *rană* (cînd tegumentele sînt interesate), fie *contuzie* (cînd tegumentele rămîn anatomic intacte), are atît forme variate de prezentare (plăgi penetrante, zdrobite, tăiate, înţepate, explodate, plăgi-contuze, contuzii diferite şi ele cu sau fără leziuni viscerale asociate), cît

Scanned with OKEN Scanner

și o evoluție biologică cvasiindependentă spre vindecare.

Unele particularități ale organismului în ansamblu pot frîna parțial procesele locoregionale specifice vindecării plăgilor : terapia cu hormoni glucocorticoizi, anemia, diabetul zaharat, hipoproteinemia severă, avitaminozele și deficitele în oligoelemente, stările uremice și stările de hipoxie cronică din insuficiențele cardiorespiratorii etc. Dar este impresionant totuși cît de puțin interferează acești factori frenatori cu fazele relativ independente de autoreparare și vindecare a plăgilor ; această abilitate de a-și vindeca o rană chiar cînd în ansamblul său întregul se află într-o stare catabolică (așa-numita „lege a supremației vindecării rănii") este încă una din marile enigme ale biologiei organismului uman *(Rutherford).*

Deși aceleași, modificările fiziopatologice postagresive care apar în organism au fost denumite prin termeni diferiți : *reacție oscilantă postagresivă* (ROPA) [48, 49], *reacție sistemică postagresivă* (RSPA) [94, 95, 96], *stadii postagresionale* [54, 55] sau — și mai simplu — *răspuns la traumă* [60, 61].

În cadrul nosologic larg al stărilor postagresive sînt cuprinse o serie de reacții particulare : hemostatică, inflamatorie, hipercoagulantă și fibrinolitică, imunologică, febrilă. Ele coexistă și în complexa *reacție sistemică postagresivă șocogenă,* care, prin amploarea și intensitatea ei, le cuprinde cel puțin parțial ; în plus, reacția sistemică postagresivă șocogenă se caracterizează printr-o solicitare energetică metabolică pluricelulară. Astfel este clasată starea de șoc ca o RSPA intensă

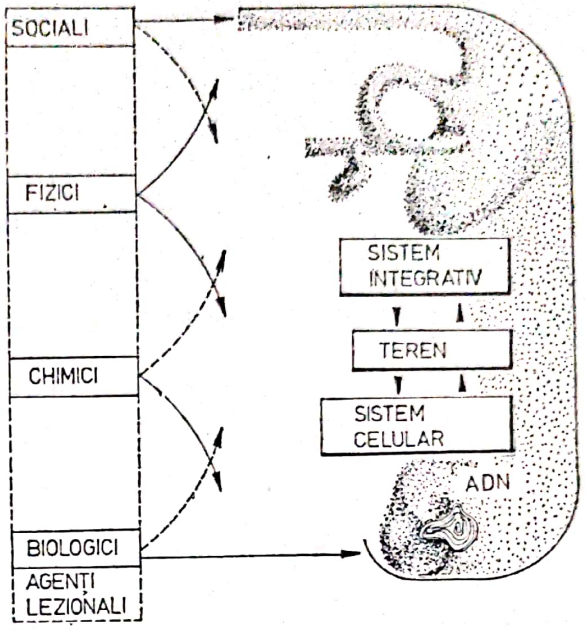


Fig. 1.3. Terenul unui organism este rezultanta funcționării întregului sistem celular, coordonat de sistemul integrativ, neuroglandular ; după natura și intensitatea lor, agenții lezionali pot ataca de la început unul sau ambele sisteme.

și prelungită în timp *(Teodorescu-Exarcu).*

Termenii *stress, traumă, agresiune* și *șoc,* prin starea lor de rudenie, reprezintă întotdeauna situații conflictuale între două variabile aleatorii : reactivitatea organismului și parametrii cantitativi și calitativi ai agenților lezionali (fig. 1.3).

Starea de șoc este un caz particular de situație conflictuală organism-mediu de tip acut, caracterizată prin instalarea unui profund dezechilibru în nutriția tisulară, ceea ce antrenează perturbații metabolice intracelulare.

Reactivitatea este capacitatea organismului de a răspunde acțiunii unor agenți din mediul natural. Acest „răspuns" se dovedește a fi specific, propriu fiecărui individ luat separat, depinzînd de *terenul*

Scanned with OKEN Scanner

acestuia. Terenul reprezintă totalitatea factorilor care conferă unui organism *calitatea de a da un răspuns particular* solicitărilor mediului; el însumează reactivitatea şi constituţia morfofuncţională a individului [69, 94]. Studierea terenului — edafologia — a stabilit existenţa la niveluri ierarhizate (organism, organ, ţesut, celulă, organit) a unor elemente stabile (moştenite), labile (dobîndite) şi temporare (aleatorii).

Din constituţia terenului fac parte:

(i) *factorii genetici* cu autocontrolul lor sever codificat, dar şi cu o rată apreciabilă de mutaţii spontane. Exprimarea mutaţiilor în caractere fenotipice conduce la particularităţi biochimice, plastice, funcţionale şi imunologice;

(ii) *factorii de peristază,* ce cuprind alimentaţia, patologia preexistentă sau concomitentă, microclimatul geografic şi social;

(iii) *factorii cronobiologici (ilikibiologici),* care stabilesc două puncte nodale — pubertatea şi climacteriul —, adică momentele de flux şi reflux ale hormonilor sexuali;

(iv) *factorii legaţi de sex* conferă o mai bună protecţie a femeilor în faţa agresiunilor (poate şi datorită dublei reprezentări a materialului somatic al gonosomului X).

Răspunzînd la agresiune, terenul exprimă fie o reactivitate adecvată — normergie (ortoergie) sau o reactivitate denaturată — patergie (disergie) care conduce la tulburări calitative (alergie şi anafilaxie) ori la tulburări cantitative globale (hiper, hipo sau anergie).

Şocul apare ca o stare de disergie de tip hiperergic.

În ansamblul factorilor ce o alcătuiesc, reactivitatea conţine particularităţi ereditare sau dobîndite de:

(i) *specie* (cum ar fi rezistenţa crescută la cortizon a speciei umane);

(ii) *de grup* (de pildă rezistenţa sporită la agresiuni a nou-născuţilor în primele cinci zile);

(iii) *de individ* (de exemplu rezistenţa scăzută la agresiuni a unui bolnav cu insuficienţă hipofizară).

Agenţii lezionali, după calitatea energiei pe care o vehiculează, pot fi împărţiţi în:

(i) *fizici:*
- mecanici;
- termici (hipertermie; combustie);
- ionizanţi (iradianţi);
- electrici, luminoşi, sonori;

(ii) *chimici:*
- acizi, baze, săruri;
- anestezice;
- droguri supradozate (acetilcolină, epinefrină şi norepinefrină, histamină, morfină);

(iii) *biologici:*
- bacterii;
- virusuri;

(iv) *psihici:*
- surmenaj, emoţii;

v) *perturbări endogene de reglaj a homeostaziei.*

Primele patru grupe aparţin mediului extern biotic sau abiotic, iar ultima grupă cuprinde agresiunile metabolice (hipoxia, acidoza, disioniile etc.), care de asemenea reflectă modificări ale mediului extern.

După intensitatea lor, agenţii lezionali pot fi *distrugători* (explozie, electrocutare etc.) sau doar *devia-*

Scanned with OKEN Scanner

tori; numai aceasta a doua categorie de agenți lezionali poate antrena și o stare postlezională, și aceasta, la rîndul său, cu sau fără șoc.

După gradul de alterare a parametrilor biologici celulari, *Moore* împarte agenții agresori în trei mari categorii (fig. 1.4). Este o clatoriu de *intensitate lezională (Dunphy, Sevitt, Shires, Shoemaker).*

O leziune locală (o plagă a țesuturilor moi, cu sau fără leziuni vasculare importante, o inflamație etc.) poate avea un răsunet redus asupra homeostaziei globale și se poate remite printr-o *stadialitate circum-*

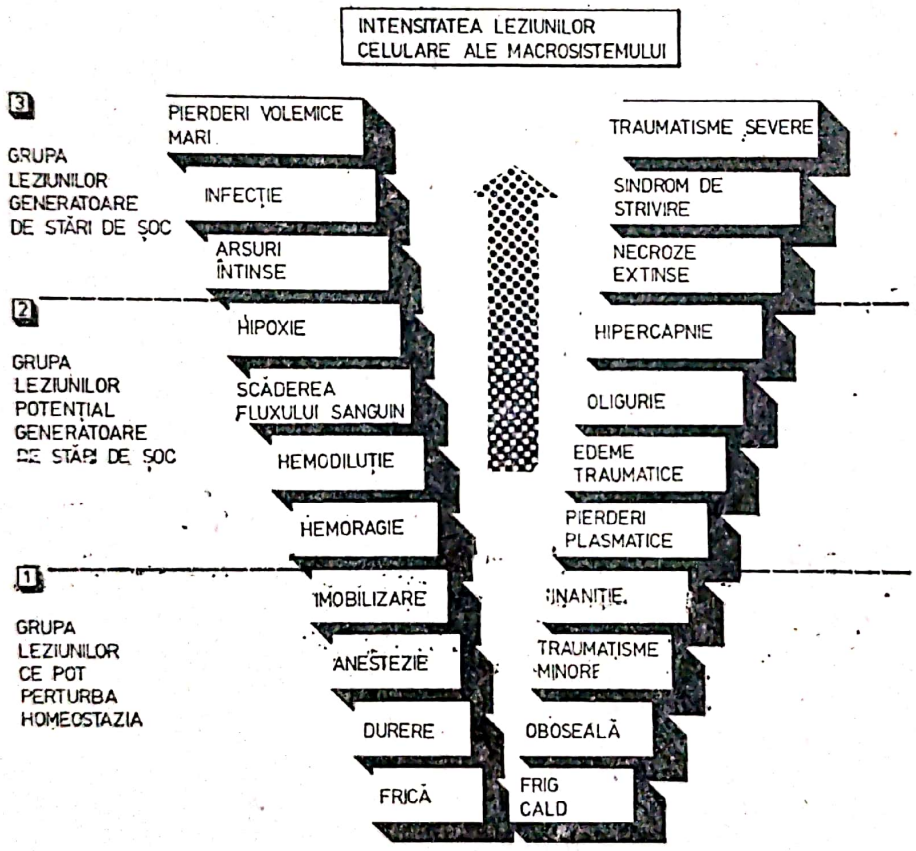


Fig. 1.4. Ierarhizarea stimulilor nocivi (modificată după *Moore*).

sificare de tip apozițional, avînd drept criteriu numai nocivitatea unor situații lezionale. Șocul este clasat la grupa a 3-a de nocivitate, acolo unde intensitatea leziunilor celulare capătă amploare maximă. Nu toți agenții agresori generează și o stare de șoc; de aceea termenul de *agent etiologic șocogen presupune atingerea unui prag obligascrisă.* Dacă însă leziunea locală depășește prin amploarea sa o limită, numită *prag de șoc*, va afecta homeostazia întregului organism. Pragurile de șoc sînt stabilite pentru cîteva situații practice: arsurile peste 15% suprafață corporală; hemoragiile peste 25% din volumul sanguin circulant (reducerea volumului sanguin la/sau sub 2 000 ml/m²

suprafaţă corporală, ori o pierdere plasmatică de peste 800-900 ml).

Leziunile produse de energiile cinetice exogene formează marele grup al *traumatismelor mecanice*. Această grupă conţine rădăcinile etiologice ale două mari categorii de şoc: hemoragic şi traumatic, care adesea coexistă.

În clinică, patologia traumatică poate fi întîlnită sub următoarele forme:

(i) *modificări tisulare locale* (răni ale ţesuturilor moi, arsuri limitate etc.);

(ii) *leziuni locoregionale* (răni cu leziuni viscerale, fracturi etc.);

(iii) *leziuni generatoare de şoc*, de tipul celor de la punctele anterioare, dar cu intensitatea sporită;

(iv) *complicaţii locale şi la distanţă*, imediate sau tardive, ale formelor enumerate mai sus.

1.4 NOSOLOGIE

1.4.1 DEFINIŢII

O definiţie de sinteză riscă să fie incompletă, iar o definiţie exhaustivă poate fi obositoare şi derutantă.

Este de la sine înţeles că sensul *clinic* al termenului şoc are numai o înrudire literară cu sensul comun al expresiei de *şoc emoţional*, în care apare o violentă modificare psihică, fără însă să antreneze şi tulburări organice.

O enumerare, destul de întîmplătoare, a cîtorva încercări de definire a stării de şoc pare mai utilă decît absolutizarea vreuneia dintre ele. Astfel *şocul* este:

(i) „o perfuzie capilară inadecvată" *(Hardaway)*;

(ii) „un sindrom polietiologic caracterizat prin scăderea fluxului sanguin tisular sub un anumit nivel critic necesar desfăşurării normale a proceselor metabolice obligatorii" *(Fine şi Gelin)*;

(iii) „o reacţie oscilantă postagresivă dezordonată, patologică prin intensitate şi durată" *(Laborit)*;

(iv) „o reacţie de alarmă apărută prin expunerea bruscă la un stimul pentru care organismul nu este adaptat" *(Selye)*;

(v) „un răspuns global la un stimul pe care organismul îl recunoaşte ca fiind potenţial letal" *(Vernon)*;

(vi) „o reacţie simpaticoendocrină hiperergică urmată de un sindrom vascular specific cu predominanţa vasoconstricţiei" *(Litarczek)*;

(vii) „o stare patologică definind o reacţie fundamentală în biologie, ca şi inflamaţia" *(Mandache)*;

(viii) „un sindrom de insuficienţă vasculară periferică" *(Chiricuţă)*;

(ix) „un termen clinic care exprimă caracteristicile fizice ale unei insuficienţe circulatorii de un anumit tip" *(Weil)*;

(x) „un violent atac asupra vieţii" *(Dillon)*;

(xi) „o stare de dereglare funcţională care începe în momentul agresiunii, are o evoluţie şi o desfăşurare continuă şi se termină prin moartea clinică" *(Mareş, Şuteu şi Atanasescu)*;

(xii) „un sindrom corticovisceral acut" *(Ţurai)*;

(xiii) „o reacţie nespecifică a mecanismelor de adaptare la alterarea puternică a echilibrului organism-mediu" *(Chiotan şi Cristea)*;

(xiv) „un sindrom datorit acţiunii asupra organismului a unui factor

Scanned with OKEN Scanner

agresiv şi care se dezvoltă în urma scăderii perfuziei sanguine tisulare sub un nivel critic şi peste o anumită durată" *(Brînzeu)*;

(xv) „un sindrom caracterizat printr-o scădere acută a fluxului sanguin spre ţesuturi, urmată de o disproporţie între cererea şi oferta de oxigen şi de o incompletă eliminare a metaboliţilor acizi de la ţesuturi" *(Messmer* şi *Sunder-Plassmann)*;

(xvi) „o perturbaţie hemodinamică care reduce întratît fluxul capilar încît hipoxia tisulară consecutivă conduce la modificări funcţionale şi/sau morfologice severe" *(Lee* şi *Atkinson)*.

În toate aceste tentative de definire — care evident se completează între ele — recunoaştem cîteva trăsături reluate constant:

(i) existenţa unui interval de timp necesar producerii unui răsunet generalizat în organism;

(ii) scăderea volumului sanguin circulant efectiv şi a perfuziei microcirculaţiei;

(iii) instalarea suferinţei metabolice celulare;

(iv) caracterul potenţial letal al leziunilor şi tendinţa lor spre autoîntreţinere şi ireversibilitate.

Respectîndu-se aceste patru criterii axiomatice pentru caracterizarea unei stări de şoc, se propune următoarea complexă, dar cît mai completă, definiţie:

Şocul este o stare conflictuală particulară în homeostazia organismului uman, caracterizată prin împletirea dizarmonică, în timpul şi în spaţiul multicelular, de elemente lezionale cu elemente reacţionale hiperergice, ceea ce determină dezechilibre hemoreologice şi metabolice cu tendinţă naturală autoagravantă.

Considerînd că modificările intracelulare se apropie cel mai mult de patognomonicitate pentru starea de şoc şi că ele sînt consecinţa modificărilor spaţiului vascular, s-ar putea încerca şi o astfel de definire: *şocul este proiectarea brutală în spaţiul intracelular a dezechilibrelor spaţiului extracelular.* Se subliniază astfel că sufocarea primitivă numai a celulei (ca într-o intoxicaţie cu HCN) nu reprezintă o stare de şoc, iar, pe de altă parte, că şocul apare numai cînd perturbaţiile fluidelor vasculare şi interstiţiale antrenează şi suferinţa celulară a întregului organism; hotarul celular ar stabili astfel şi o condiţie patogenică fundamentală pentru stările de şoc.

Este posibilă şi o definire „cibernetică" a şocului, considerîndu-l ca *o dereglare complexă şi potenţial ireversibilă a sistemelor de comandă şi control.* Biologic, şocul poate fi considerat ca o *solicitare celulară ontogenetică de mare amploare,* genetic, ca *o violentă încercare a elasticităţii adaptative a genomului,* iar termodinamic, ca *o perturbaţie a sursei de entropie pozitivă a macrosistemului (Şuteu* şi *Bucur).*

Deşi încercările de a defini controversatul termen de şoc sînt incomplete şi imperfecte, marea utilitate practică a acestei noţiuni rămîne evidentă şi clinica o va păstra încă multă vreme. Poate forţa evocatoare a acestui scurt şi sugestiv termen — asemănătoare unui triplet de cod genetic — îi este suficientă garanţie.

Scanned with OKEN Scanner

1.4.2 NOŢIUNEA ACTUALĂ DE ŞOC

Dacă se renunţă la amănunte şi se urmăreşte modul cum a evoluat conţinutul noţiunii de şoc, numai din punctul de vedere al marilor teorii, se pot distinge cîteva etape [11, 16, 56, 66, 74, 84, 103].

O primă etapă este *descriptiv-clinică* şi se desfăşoară de la *Celsus* pînă la *Larrey* şi *Pirogov*.

A doua etapă, pînă la începutul secolului nostru, se caracterizează prin tendinţa de a explica şocul pe baza teoriei legăturilor nervoase, constînd într-o inhibiţie a vasomotricităţii provocată reflex de către agentul şocogen *(Golz)*.

La aceasta *Crile* adaugă şi „inhibiţia reflexă a plămînilor, cordului, termoreglării etc.". În această perioadă, deşi încă se mai comite greşeala considerării şocului ca o „paralizie generalizată a tonusului nervos vascular", s-au făcut cîteva constatări valabile şi astăzi : venodilataţia splanhnică *(Fischer)* — pe care *Bloodgood* o compară cu o *hemoragie intravasculară — inhibiţia schimburilor capilarocelulare (Brown-Sequard)* şi ideea combaterii viscozităţii sîngelui *(Richardson)*.

Următoarea etapă, ce poate fi denumită *etapa teoriei toxice a şocului*, a fost iniţiată de *Cannon* şi *Bayliss* şi teoretizată de *Quénu* şi *Delbet*. Dezagregarea ţesuturilor contuzionate, produşii de histoliză bacteriană şi toxinele microbiene sînt considerate sursele esenţiale de agresivitate în şoc. De mare valoare pentru cristalizarea noţiunii de şoc traumatic, teoria toxică a contribuit şi la explicarea fiziopatologică a şocurilor de garou şi prin strivire. Cercetările întreprinse pentru izolarea din focarul traumatic a „substanţelor toxice" au condus la descoperirea histaminei *(Dale)* şi a marii familii a oligopeptidelor tisulare. Principala critică a teoriei toxice constă însă în nespecificitatea substanţelor izolate *(Kobald)*.

O altă etapă — predominant fiziopatologică — a adus clarificarea ideii de pierdere a fluidelor în şoc, în care schema lui *Moon* este călăuză esenţială : indiferent de etiologia sa, şocul constă într-un deficit de volum sanguin circulant. Astfel s-au pus bazele substituţiei cu fluide (fig. 1.5).

În următoarea etapă, dominată de şcoala de fiziologie sovietică, s-a considerat şocul ca o reacţie a sistemului de adaptare a organismului la agresiunile mediului înconjurător, reacţie în care *SNC*, şi în special cortexul, joacă rolul fundamental ; astfel, impulsurile nocive determină o dereglare corticosubcorticală care antrenează tulburări în

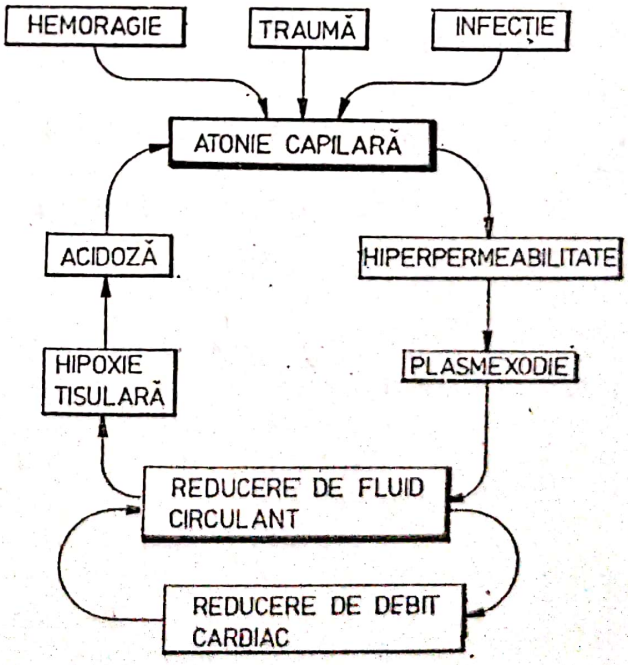


Fig. 1.5. Schema fiziopatologiei şocului (după *Moon*).

Scanned with OKEN Scanner

toate sistemele funcționale ale organismului. Această teorie a adus elemente de unitate în fiziopatologia șocului, a introdus noțiunile de șoc compensat și de șoc decompensat, cît și ideea profilaxiei decompensării șocului.

Dar absolutizările pe care le-a conținut întreaga teorie nu puteau să nu determine critici, dintre care reamintim :

(i) interpretarea pur funcțională a compensării și decompensării, care ignora leziunile organice cauzale și favoriza reanimările excesive, adesea fără a se trata cauza (hemoragia, peritonita, infecția etc.) ;

(ii) exagerarea rolului cortexului, ca etaj lezat obligatoriu, cel puțin funcțional în șoc ; se știe că traumatizații craniocerebrali nu fac șoc, iar însuși *Pavlov* sublinia marea conservabilitate morfofuncțională a cortexului în situații dificile. De fapt, ca o reacție la teza rolului obligatoriu al suferinței cortexului în șoc, a fost lansat tot atunci și termenul de „șoc local" *(Ricker)*, pe baza reflexului de axon, în opoziție cu marele sindrom al „șocului general".

Etapa contemporană se caracterizează printr-o tendință de a introduce elementele de cibernetică în abordarea șocului, clarificînd unele aspecte ale schemei sale fiziopatologice. Substanța reticulată, sistemul diencefalolimbic și cortextul intră, împreună, în circuite reversibile ce dirijează apoi ierarhizat, pe bucle de autocontrol, sistemul endocrin, sistemul circulator și cel al organitelor intracelulare.

Concepția unitară „neuro-endocrină-vasculo-celulară" se dovedește astăzi cea mai apropiată de realitatea șocului [12, 21, 31, 35, 45, 53, 58, 88].

Șocul afectează toate celulele, coborînd procesele energetice pînă la un nivel suficient să conserve viața, dacă nu și totalitatea funcțiilor ansamblului [73]. În prezent se urmărește stabilirea particularităților clinice, fiziopatologice și terapeutice ale fiecărei etiologii șocogene, iar pe de altă parte determinarea *marker*-ilor evolutivi ai stării de șoc în general. Este unanim recunoscut astăzi că perfuzia celulară este mai fidel oglindită de pH și de lactacidemie decît de valorile presiunii sanguine [32, 51, 65, 68].

În realitate, măsurarea presiunii sanguine arteriale — acest gest atît de simplu și de util în practică — ne conduce, în cazul șocului, mai des la erori decît la precizări. În prezent, pentru a încadra bine intensitatea și stadialitatea șocului, trebuie cercetată o matrice multivariabilă de valori care să reflecte obligatoriu microcirculația și metabolismul celular. *Siegel*, combinînd nouă parametri considerați ca puncte în spațiul fiziologic, a găsit pentru șocul septic că tocmai pacienții cu valori ale *PA* în limite normale aveau *pattern*-uri evolutive de șoc grav [86].

Înțelegerea actuală a șocului a suferit mutații esențiale. Vechiul concept privind șocul, care considera drept verigă patogenică fundamentală prăbușirea *PA* printr-o *vasodilatație*, recomanda administrarea de fluide și de substanțe vasoconstrictoare, poziție *Trendelenburg*, precum și încălzirea șocatului. Considerînd ca tulburare esențială perfuzia tisulară scăzută cu *vasoconstricție* în sectorul microcirculației, noul concept contraindică vasoconstrictoarele, ca și încălzirea periferică, deoarece sustrage

în mod nedorit din fluidul circulant.

O noţiune care şi-a făcut loc în multe din clasificările stadiale ale şocului în ultimii ani este aceea de *şoc ireversibil*. Trebuie subliniat că de la un anumit grad de dezorganizare al reglajului celular se trece spre ireversibilitate ; dar nu există încă criterii obiective şi repetabile care să permită în practică surprinderea momentului de trecere de la reversibil la ireversibil în stările de şoc (vezi 3.5 şi 9.6). Pînă în prezent termenul stadial de şoc ireversibil este unanim acceptat doar pentru şocul experimental. Defuncţionalizarea membranelor celulare, toxemia, vicierea metabolică exagerată cu denaturarea acizilor nucleici şi, mai ales, labilizarea lizozomilor sînt numai cîteva din elementele ce determină suferinţa celulară [6, 7, 10, 20, 50, 54, 76, 91]. Este încă o justificare a studiului focalizat asupra *celulei de şoc*.

Din cauza înţelesului său puţin încurajant în acest stadiu al cunoaşterii, termenul de şoc ireversibil se pare că nu poate fi utilizat ca atare în clinica umană deoarece ar presupune sistarea terapeuticii *(Brînzeu* îl propune numai ca un diagnostic postum) [11]. Dar denumirile de şoc refractar şi de şoc ireversibil sînt folosite în clinică şi în literatura medicală nu pentru a semnifica momente de agravare ineluctabilă, ci în ideea de a atrage atenţia asupra necesităţii mobilizării tuturor mijloacelor terapeutice pentru a converti ireversibilul în reversibil. Demonstrativă este şi comunicarea lui *Davis* care, la necropsia a 169 morţi cu şoc diagnosticat premortem ca *ireversibil*, a găsit la 41% din cazuri leziuni majore încă tratabile chirurgical (hemoragie masivă, peritonită, embolie pulmonară etc.) ; cînd instalarea şocului ireversibil a apărut la pacienţi în prealabil operaţi, leziunile încă tratabile chirurgical, găsite necropsic, s-au ridicat la 72% [28]. Gestul chirurgical apare astfel ca un act de desocare de primă importanţă şi urgenţă, ce nu trebuie inhibat de eticheta, cel mai adesea nejustificată, de „şoc ireversibil". Cu alte cuvinte, intervenţia chirurgicală trebuie executată ca act explorator şi curativ şi în cele mai severe şi — aparent — fără şansă cazuri clinice.

Termenul de „şoc ireversibil" este de aceea prezent în cele mai noi clasificări stadiale clinice şi poate fi şi acceptat, deoarece astăzi este mai bine înţeles ; el semnifică de fapt ireversibilitatea fenomenologiei progresiv autoagravantă a şocului, pe un teren biologic anumit, *în lipsa oricărei corecţii terapeutice* (vezi 1.5.3). Este evident că — departe de a sugera inutilitatea tratamentului — stadiul de „şoc ireversibil" aduce avantajul sublinierii necesităţii unor măsuri terapeutice de mare incisivitate şi eficienţă [34, 38, 70, 86, 104].

Termenul de şoc în stadiul ireversibil — deşi este inclus în cele mai moderne clasificări evolutive (vezi 1.5.3) — trebuie folosit cu prudenţă, dacă nu chiar evitat la patul bolnavului, deoarece datele clinice şi de laborator nu permit aproape niciodată să se evalueze cu certitudine evoluţia unui caz, indiferent de gravitatea sa. De aceea în spital este de recomandat să se utilizeze termenul de şoc în stadiul refractar chiar şi în cazul stărilor clinice terminale.

Scanned with OKEN Scanner

1.4.3 DELIMITĂRI

Faţă de noţiunile generale de tip *leziune, traumă, agresiune* şi *stress* şocul se impune ca termen distinct, deoarece semnifică o tulburare globală, hemodinamică şi metabolică ce apare la un anumit prag lezional-agresiv, are tendinţă de autoîntreţinere oscilantă şi, cel mai des, agravantă. Condiţia esenţială pentru instalarea unei stări de şoc este producerea, prin intermediul elementului vascular, a unor perturbaţii de durată în întreaga celularitate a organismului.

Este necesar să se disocieze de şoc şi unii termeni cu caracter fiziopatologic larg, cum sînt : *răspuns la traumă (Moore), sindrom de adaptare (Selye), ROPA (Laborit), RSPA (Teodorescu-Exarcu)* sau *sindrom posttraumatic* şi *stări postagresionale (Mareş-Şuteu),* toate exprimînd stări conflictuale ale organismului cu factorii ecologici.

Din împletirea elementelor *sindromului lezional* cu cele ale *sindromului reacţional* rezultă întregul relief fiziopatologic şi clinic al tuturor acestor stări, inclusiv al stării de şoc [92].

În mod normal, după o etapă de recepţie şi de dezechilibrare iniţială a macrosistemului urmează mobilizarea sistemelor neuroendocrinometabolice de reglare, reechilibrarea fiind obţinută de-a lungul unei stadialităţi care împrumută grafica sinusoidei caracteristică oricărui proces biologic (vezi 1.5.3). Obişnuit, aceste circumstanţe conflictuale oscilante sînt *spontan reversibile* şi, fiind armonice, sfîrşesc prin menţinerea vieţii şi adaptarea la noua situaţie de mediu.

Sînt însă şi situaţii particulare cînd, depăşind varianţa biologic admisă de homeostazie, violenţa stimulilor lezionali provoacă o reacţie sistemică atît de brutală încît afectează sincronismul buclelor de reglaj şi imprimă procesului un caracter *oscilant disarmonic, spontan ireversibil ;* acestea sînt *stările de şoc.* Dată fiind tendinţa pronunţat disadaptativă a conflictelor şocogene, se admite că supravieţuirea spontană este posibilă numai cu preţul unui mănunchi de mutaţii funcţionale rapide, pe care le poate realiza doar un aparat genetic suficient de elastic [5, 63, 79, 90]. Dar, pentru salvarea indivizilor speciei sale, omul foloseşte şi aportul exogen al elementelor terapeutice, care, pentru a fi eficiente, pretind înţelegerea în dinamică a organismului şocat,

Este necesară enumerarea sumară a unor controverse semantice ce gravitează în jurul conceptului de şoc. Preocupările excesive ale unor autori de a argumenta pentru ce şocul este, sau de ce nu este, *simptom, boală* sau *sindrom* sînt, se pare, inutile ; noţiunile medicale amintite sînt prea strîmte pentru a cuprinde un fenomen de o evidentă complexitate biologică. De aceea definiţiile de tip genetic, ca şi teoriile fiziopatologice largi, au o mai mare aplicabilitate şi eficienţă practică. Este mult mai util să ne ocupăm numai de termenul de *şoc* ca atare şi să-i evaluăm viabilitatea, mai ales că din anul 1955 *Moore* a propus să se renunţe la el, deoarece ar fi o noţiune depăşită şi ilogică, din moment ce subsumează cazuri de o mare varietate clinică şi terapeutică. Deşi propunerea persistă şi astăzi, termenul de şoc nu numai că s-a menţinut, dar şi-a îmbogăţit conţinutul, simplificîndu-şi totodată în-

Scanned with OKEN Scanner

telesurile şi oferind practicii modele terapeutice din ce în ce mai apropiate de realitatea fiziopatologică. Cuvîntul şoc se impune atît prin valoarea sa plastică, ce sugerează perfect o dereglare de mare amploare, cît şi prin ecoul unei stări clinice de gravitate progresivă, care conduce la măsuri terapeutice urgente.

În anul 1965 *Moore* a criticat din nou termenul de şoc, acuzîndu-l că banalizează şi ascunde adevăratele cauze de moarte; tot atunci *Moore* a propus pentru marii traumatizaţi sau operaţi cinci mari cauze de deces: pneumoniile obliterante, infecţiile cu hemocultură pozitivă, insuficienţa renală acută, hemoragia masivă şi traumatismele directe ale organelor vitale. Este binecunoscută expresia aparţinînd lui *Moore*: „există atîtea tipuri de şoc cîte moduri de a muri".

Deoarece se pare că şocul poate fi recunoscut aproape în toate cauzele de moarte, trebuie aduse cel puţin două amendamente:

(i) Dacă vrem într-adevăr ca termenul de şoc să nu dispară, se impune folosirea lui în diagnostic doar la stările patologice care apar în urma unei acţiuni brutale (a unor factori endo sau exogeni) pe un organism anterior echilibrat, eliminînd stările terminale sau morţile supraacute.

(ii) Prin el însuşi şocul nu este o *cauză* de moarte; *în realitate aceeaşi cauză care a declanşat fenomenele unei stări de şoc este şi cauza finală a morţii.* Aceasta subliniază că şocul constituie numai una din *modalităţile evolutive* ale unui organism spre exitus, dealtfel una dintre cele mai eroice modalităţi de luptă a organismului uman împotriva morţii.

Termenii cei mai frecvent folosiţi faţă de care şocul trebuie delimitat sînt:

Sincopa, care din punct de vedere fiziopatologic constă dintr-o suspendare temporară a conştienţei cu amnezie retrogradă, datorită unui flux sanguin cerebral insuficient. În realitate, sincopa are cauze extracerebrale care conduc la pierderea conştienţei. Sincopa trebuie în primul rînd diferenţiată de numeroasele cauze intracerebrale ce pot reduce fluxul sanguin local (tromboze) [85]. Tulburările de ritm cardiac şi obstrucţiile intracardiace, embolia pulmonară şi iritaţia sinusului carotidian sînt cîteva din cauzele sincopale.

Desigur că la şocaţi se întîlnesc numeroase cauze ce pot provoca sincope (în special „stare sincopală de debut"), dar pierderea totală a conştienţei (pasageră, ca în sincopă, sau îndelungată ca în comă) nu caracterizează şocul. Cu toate că între sincopă (determinată printr-o dominaţie vagală) şi şoc (caracterizat prin dominaţie simpatică) există evident mai multe deosebiri decît asemănări, au apărut pentru sincopă şi termenii de „şoc neurogen" sau „şoc primar", la fel de inutili pe cît de inexacţi. Aceste inadvertenţe terminologice se datorează şi incertitudinilor proprii termenului de „sincopă", care, ca sindrom clinic complex, pe lîngă pierderea conştienţei, semnifică şi oprirea circulaţiei şi a respiraţiei cu prăbuşirea tensiunii şi a pulsului. Dealtfel fiziopatologii au disociat mai de mult două varietăţi de sincopă: neurogenă şi cardiorespiratorie.

În prezent este preferabil să se utilizeze termenii mai simpli de

Scanned with OKEN Scanner

stop respirator sau de *stop cardiac* și să se renunțe la termenii de *„sincopă cardiacă"* și *„sincopă respiratorie"*; este indicat ca termenul de sincopă să se păstreze doar pentru manifestările sale predominant neurogene și numai dintr-o „comoditate" clinică imediată (pentru că diagnosticul etiologiei sale este apoi obligatoriu).

Lipotimia are valoare de simptom și constă într-o pierdere fugace și incompletă a conștienței, însoțită și de o cedare a tonusului vascular. Cu ajutorul pletismografiei s-a dovedit că scăderea *PA* s-ar datora dilatării bruște a vaselor musculare ale membrelor inferioare. Scăderea rapidă a *PA* este urmată imediat de bradicardie, transpirații reci, paliditatea tegumentelor, pierderea conștienței. Bolnavul își revine în scurt timp, fără tratament, iar bradicardia deosebește, acest așa-numit uneori și „atac vagovasal", de șoc, în care obișnuit apare tahicardia.

Coma, entitate clinică bine definită, constă dintr-o pierdere parțială sau completă a conștienței, cu păstrarea inițială a funcțiilor vegetative și diminuarea sau dispariția funcțiilor de relație [100].

În afară de leziunile primitive ale creierului, coma poate apare și în tulburările metabolismului energetic cerebral, produse de hipoxie (hipoxemică sau/și hemodinamică), endotoxine, dezechilibre electrolitice, acidoză etc., cauze întîlnite frecvent și în șoc, îndeosebi în stadiile lui finale.

Așadar, dacă șocul este caracterizat prin menținerea vigilității formațiunilor corticosubcorticale (într-o dinamică particulară, vezi 4.6), coma presupune suspendarea mecanismelor de menținere a stării de vigilitate și susținerea funcțiilor vegetative la nivelul reglajului de organ izolat. În stadiul tardiv, un șoc poate fi însoțit și de o comă, după cunoscuta remarcă a lui *Weil*: „șocul are anxietate la început și comă la sfîrșit" [101].

Colapsul. În anul 1901 *Park* a definit colapsul drept o „situație patologică cu cauze intrinseci", spre deosebire de șoc, care apare după un „act de violență fizică din exterior".

În general, dacă șocul simbolizează o *izbitură*, colapsul sugerează o *prăbușire*. Într-adevăr, termenul de colaps este folosit cu sensul de cedare globală a forțelor organismului, provocată în principal de o insuficiență circulatorie. Nu trebuie uitat însă că, de fapt, colapsul înseamnă micșorarea bruscă a unei cavități sau a unui lumen pînă la eventuala alipire a pereților acestora. Așa se întîmplă la alveolele pulmonare sau la ventriculii cerebrali. Numai în privința arborelui vascular s-a convenit să se considere colapsul atît în ceea ce privește scăderea bruscă a conținutului *(colaps vascular hematogen)*, cît și pentru dilatarea bruscă a patului vascular *(colaps vasomotor)*. La rîndul său, colapsul vasomotor poate apărea prin inhibiție nervoasă *(colaps vagovasal)* sau prin areactivitate *(colapsul de epuizare) (Litarczek)*. Colapsul de epuizare și de decompensare ar corespunde și stadiului tardiv din șoc, îmbrăcînd ambele, datorită hipertoniei sfincterelor postcapilarovenulare, forma particulară de *colaps hiperergic decompensat (Litarczek)* (tabelul 1.1).

Tabel 1.1 DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL VARIETĂŢILOR DE COLAPS, DUPĂ SITUAŢIILE PATOLOGICE ÎN CARE POT APĂREA

Varietăţi de colaps şi situaţiile în care apar	Colaps vagovasal (sindrom de sinus carotidian)	Colaps areactiv — de epuizare (sindrom lezional primar, anafilaxie, intoxicaţii, anestezie)	Colaps hiperergic (decompensat în evoluţia şocului)	Colaps hematogen (hipovolemii acute)
Inotropism		—	+ —	+ —
Cronotropism	—	—	+	+
Debit cardiac		—	+ —	+ —
Tonus venos		—	+	+
Tonus arteriolar	— —	—	+ —	+ —
Hipotonie *MCR*	+ +	+		
Hipertonie *MCR*			+ +	+
PA	—	—	+ —	—
PVC	—	+ —	+ —	— —
VSCE			— —	—
Întoarcere venoasă		—	+ —	—
Perfuzie celulară			— —	—
T° tegumentară	+	+ —	—	— —

Colapsul şi şocul sînt forme clinice distincte, cu rădăcini fiziopatologice şi principii terapeutice aproape întotdeauna contrarii; poate tocmai de aceea pot uneori coexista. Dacă colapsul defineşte numai o tulburare hemodinamică pură, constînd în *discordanţa* dintre conţinut şi conţinător (în general apărută prin vasodilataţie), şocul defineşte o tulburare hemodinamică bazată pe vasoconstricţie, antrenînd o deplasare volemică care generează obligator şi o etapă celulară dismetabolică. De altfel a devenit clasică legitatea: colapsul se tratează cu vasopresoare, iar şocul, adesea, cu vasodilatatoare [53].

Dar neclarităţile reapar imediat ce căutăm înţelesul acestor noţiuni în dinamica lor clinică.

Ca disociaţie între fluidul circulant şi arborele vascular, colapsul este o perioadă clinică fugace, deoarece imediat se mai întîmplă ceva: dacă colapsul circulator a trădat de fapt clinic un deficit de pompă centrală apare *stopul cardiac*, în care caz este bine să preferăm acest ultim termen; dacă colapsul circulator constituie el însuşi un *coeficient patogen de debut* (de exemplu o hemoragie brutală), atunci persistenţa hipoperfuziei tisulare va adăuga în timp şi o suferinţă celulară şi va dezvolta o stare de şoc. Este de altfel posibil ca şi deficitul pompei centrale să nu conducă la stop cardiac, ireversibil, ci să antreneze o hipoperfuzie tisulară, care, menţinută peste o anumită durată, generează aşa-numitul *şoc cardiogen*, în prezent aproape unanim acceptat.

Înţelegerea realităţilor acestor fenomene a admis faptul că poate exista colaps şi fără şoc, ca şi şocuri fără episoade de colaps. Dar cînd pot exista episoade de colaps în stadialitatea şocului? În primul rînd la debut — în acea perioadă rapidă, care are şi aşa destule denumiri (vezi 3.3.3) — poate exista o stare de colaps ce este unul din coeficienţii patogeni generatori ai şocului, dar nu şi singurul. Colapsul mai poate apărea şi în stadiul tardiv al şocului, cînd cedează mecanismele tonigene vasculare

Scanned with OKEN Scanner

(dar această atonie se referă mai mult la micro decît la macrocirculație). Pentru filiațiunea între șoc și colaps a se vedea și prezentarea în continuare a derivatelor noțiunii de șoc.

Împărțirea „anesteziologică" a colapsului în *cald* și *rece (Grant* și *Reeve)* permite sublinierea unei realități de mare valoare: în timp ce în circulația sistemică este hipotensiune, sectorul microcirculației poate fi închis (colaps rece) sau dilatat (colaps cald). Această disociere apare și în unele clasificări clinice ale șocului (vezi 1.5.2).

Insuficiența circulatorie periferică acută este un termen foarte apropiat ca înțeles de colapsul circulator, dar, spre deosebire de acesta, poate face parte și din clasificarea clinică largă a tuturor insuficiențelor circulatorii, subliniind mai bine deficitul perfuziei periferice. Este poate termenul clinic de preferat celui de colaps pentru episoadele de scădere a *VSCE* ce apar în evoluția șocului. În clasificarea etiopatogenică a insuficienței circulatorii periferice acute (cardiogenă, hipovolemică, vasoplegică) sînt cuprinse numai situații patologice posibil generatoare de șoc, dar nu și șocul ca atare. Insuficiența circulatorie periferică acută nu reprezintă decît componenta hemodinamică a șocului și este direct dependentă de valorile *VSCE*.

Trebuie discutate și cîteva „derivate" ale noțiunii de șoc:

(i) *Șoc psihic* — la care ar fi bine să se renunțe în mod deliberat, deoarece trădează înțelesul complex al noțiunii de șoc și nu aduce nimic în plus față de termenul de *stress psihic*.

(ii) *Șoc cronic* — termen ce cuprinde elementele generale ale unei stări de șoc: *hipovolemie*, cel mai des prin deshidratare, *hipoxie* prin anemie, *tulburări electrolitice* generalizate și *dezorganizare metabolică* celulară progresivă. De aceea realitatea clinică a șocului cronic trebuie acceptată ca formă de evoluție lentă a unei stări de șoc, posibilitatea exagerării parametrului timp neputînd decît să îmbogățească conținutul șocului *(Burghele)*.

(iii) *Șoc secundar* — termen folosit uneori pentru a denumi șocul clasic, deosebindu-l de *șocul primar*, care ar debuta ca o stare de colaps. Este un punct de vedere care, plecînd de la o realitate clinică interpretabilă, introduce un termen puțin inspirat [67]. Se poate admite că o stare de colaps (șoc primar) poate deschide scena clinică a unui șoc, dar aceasta nu justifică sinonimia colaps-șoc primar (șoc în devenire), deoarece sînt multe colapsuri care nu generează șoc.

Ar fi de amintit și că, de multe ori, starea sincopală este greșit denumită tot „șoc primar". Dealtfel și termenul de „șoc secundar", dat și șocului care nu este precedat de colaps, devine nepotrivit.

Este adevărat că imediat după recepția agentului șocogen există o perioadă scurtă cînd are loc o prăbușire a funcțiilor vitale, printre care, de obicei, și o *hipotensiune*. Această perioadă pasageră a primit numeroase denumiri: *stadiu leziona! inițial, sindrom lezional primar, depresiune imediată sau colaps vasomotor (Selye și Laborit)*. Considerînd această perioadă tranzitorie ca un *colaps generator de șoc* și ajungînd la deducția fiziopatologică că singura filiațiune posibilă

Scanned with OKEN Scanner

este de la colaps spre şoc, se comit cîteva inexactităţi. În primul rînd, în etapa iniţială de şoc se găsesc numai *elemente de colaps*, care adeseori pot lipsi. În al doilea rînd, în dinamica şocului starea de colaps mai poate apare şi tardiv; în acest caz nu este vorba numai de o simplă hipotensiune, ci de o atonie severă a macro şi microcirculaţiei cu hipertonia sfincterelor postcapilarovenulare *(colaps hiperergic decompensat)*. Nu este însă adevărată nici filiaţiunea inversă de la şoc la colaps — deoarece colapsul apare numai ca o manifestare neobligatorie în evoluţia stării de şoc. Colapsul trebuie înţeles doar ca un *aspect circulator* al şocului în diferite stadii, ca o verigă fiziopatologică pronunţat vasculară.

În prezent cunoaşterea fiziopatologiei hipoperfuziei tisulare permite rezolvarea controverselor semantice între termenii de şoc şi colops, pe care este mai indicat să-i disociem decît să-i aglomerăm în mod foarte puţin util. Elementele clinice de colaps ce apar pe fondul stării de şoc la debutul sau/şi în evoluţia acesteia pot fi denumite cu mai multă exactitate prin termenii fiziopatologici de: hipovolemie acută, scădere rapidă a *VSCE*, insuficienţă circulatorie periferică acută etc. În acest mod vechea — şi depăşita — noţiune clinică de colaps poate fi evitată cel puţin în cadrul nosologic al stărilor de şoc.

(iv) *Şoc şi contraşoc* — sînt cele două faze prin care *Selye* a caracterizat dinamica „reacţiei de alarmă" la o agresiune (vezi 1.5.3). Aceşti termeni nu au utilitate clinică.

(v) *Şocul local*, deşi poate avea aproape toate elementele fiziopatologice ale unui tablou de şoc, îi lipseşte cel puţin unul singur, care însă este esenţial: elementul generalizant, sistemic al stării de şoc. De aceea acest termen nu poate fi privit decît ca o „figură de stil".

1.5 SISTEMATICĂ

Există o abundenţă de clasificări etiopatogenice, clinice şi stadiale şi sînt descrise aproape o sută de tipuri de şoc. O enumerare (nu o clasificare) a acestora, uneori în ordine alfabetică, poate fi cercetată în cîteva publicaţii recente [13, 16, 20, 39, 42, 52, 60, 81, 101].

Iată o listă (în ordine alfabetică) a unor forme de şoc citate în literatură, deşi mulţi dintre aceşti termeni sînt adeseori greşit folosiţi (termenii folosiţi corect au fost transcrişi cu litere cursive):

Şoc acetilcolinic
Şoc alergic
Şoc anafilactic
Şoc anafilactoid
Şoc anestezic
Şoc bacterian
Şoc caloric
Şoc cardiogen
Şoc chirurgical
Şoc coloidal
Şoc combustional
Şoc endotoxinic
Şoc epinefrinic
Şoc hematogen
Şoc hemoragic
Şoc heterotransfuzional
Şoc hipertermic
Şoc hipovolemic
Şoc histaminic
Şoc iatrogenic
Şoc medicamentos
Şoc neurogenic
Şoc obstetrical
Şoc olighemic
Şoc operator
Şoc peptonic
Şoc peritoneal
Şoc pleural

Scanned with OKEN Scanner

Șoc postoperator
Șoc postpartum
Șoc prin arsură
Șoc prin garou
Șoc prin strivire
Șoc prin suflu
Șoc proteic

Șoc septic

Șoc seric
Șoc spinal
Șoc toxic

Șoc traumatic

Șoc vasogenic
Șoc vasovagal

Unele tipuri de șoc sînt criticabile ca semnificație sau se suprapun pe listele celor mai complete comunicări : șocul arșilor este același cu șocul combustional, iar șocurile operator, postoperator, anestezic, obstetrical, chirurgical, postpartum sau iatrogen și medicamentos se pot elimina ușor între ele la o mai atentă analiză. De aceea am considerat ca mai puțin utilă o listă exhaustivă a tipurilor de șoc comunicate în literatură și am analizat numai formele fundamentale de șoc (vezi capitolul 12).

Realitatea clinică cunoaște foarte numeroase situații patologice care pot împrumuta la un anumit moment modalitatea evolutivă a unei stări de șoc. Recunoașterea și tratarea la timp a acestor circumstanțe patologice generatoare de șoc este de primă importanță [37, 86].

A considera cauza situației patologice care se însoțește și de o stare de șoc drept o entitate de șoc este însă un abuz ce poate induce confuzie. Chiar dacă „șocurile" : anafilactic, anafilactoid, alergic, histaminic, peptonic, proteic, seric, acetilcolinic, coloidal, plasmatic etc. au particularități (stabilite însă aproape totdeauna numai experimental), mecanismul lor de producere se bazează, în general, pe o tulburare de reglaj vasomotor cu aspecte mult asemănătoare clinic.

Denumirile de stadialitate sînt și ele uneori menționate în mod greșit [20] ca „tipuri" de șoc : compensat, decompensat, ireversibil, imediat, întîrziat, latent etc. De asemenea, sînt destul de neclarificate și discutabile șocurile denumite astfel : emotiv, epigastric, psihic, pur, „tipic", torpid etc.

Pentru orientarea în labirintul unei terminologii utilizată încă insuficient de critic trebuie reamintit că orice tip de șoc se caracterizează printr-un *fenomen vascular de redistribuție și un fenomen celular de efort metabolic.* Dacă uniformitatea fenomenelor circulatorii nu este întotdeauna respectată, perturbațiile celulare sînt însă constante și dau unitate tuturor formelor de șoc.

Pentru o clasificare unanim admisă ar trebui să existe un criteriu unic (etiopatogenic sau clinic), care să reflecte cît mai fidel starea de șoc. Deoarece insuficienta cunoaștere a fiziopatologiei șocului — ca fenomen biologic — nu a permis încă o astfel de „convenție", clasificările existente absolutizează cîte unul dintre coeficienții patologici care pare mai important la un anumit moment de înțelegere a fenomenologiei șocului.

Evoluția cunoașterii șocului este oglindită și în clasificările care au fost elaborate în timp : au fost inițial clasificate cauzele care pot provoca o insuficiență circulatorie acută, după aceea cauzele ce modifică volemia sistemică, iar apoi cele care pot tulbura perfuzia tisulară. S-a încercat și o clasificare etiopatogenică după calitatea cîmpului de

recepţionare a stimulilor şocogeni *(Turai)*, clasificare ce conţine germenii clasificărilor cibernetizate privind posibilităţile de apariţie a stării de şoc.

Toate aceste clasificări vor fi prezentate pe larg în paragrafele următoare. Dar ceea ce trebuie din nou subliniat este importanţa perturbaţiilor *sectorului celular*, beneficiarul tuturor schimburilor de substanţă şi de energie pe care organismul în ansamblul său le efectuează cu mediul extern. De aceea, considerînd că toate cauzele care provoacă scăderea perfuziei tisulare suprimă în primul rînd aportul de oxigen la celulă, credem că *hipoxia* este un coeficient patogenic mult mai apropiat de suferinţa *celulei de şoc* şi totodată un criteriu de clasificare mai realist, deşi nu suficient; alături de deficitul acut de oxigen trebuie considerată ca permanentă şi reacţia umorală complexă a stării de şoc declanşată de *hipovolemie*.

O posibilă clasificare actuală poate porni şi de la înţelegerea şocului ca perturbaţie brutală a mecanismelor cibernetice de reglaj a homeostaziei. Circuitele informaţionale pot fi tulburate, separat sau combinat, în sectorul de recepţie, de transport, de comandă şi de execuţie, ceea ce determină apariţia tuturor tipurilor particulare de şoc.

1.5.1 CLASIFICĂRI ETIOPATOGENICE

Dacă clasificarea etiologică a rămas o simplă enumerare nefolositoare, stabilirea agentului şocogen şi localizarea leziunii primare are o importanţă practică terapeutică de necontestat. De aceea poate fi utilă o clasificare de tip cauzal, ca în tabelul 1.2.

Detalierea principalelor situaţii etiopatogenice generatoare de şoc permite o privire de ansamblu asupra a numeroase situaţii clinice.

Pierderea de fluid circulant subsumează fără îndoială cele mai multe şi mai des întîlnite cauze de şoc. Pierderea poate fi *reală* (hemoragie, plasmoragie, vărsături, diaree, transpiraţii), în care caz capitalul hidric global scade. Aşadar, este situaţia unei hipovolemii circulante cu hipovolemie globală. Dar pierderea poate fi doar *relativă*, printr-o redistribuţie patologică intersectorială (sechestrare de fluid în seroase, în tubul digestiv, în focarul unei fracturi închise, în masa ţesuturilor moi contuzionate, în spaţiul interstiţial sau chiar în sectorul microcirculaţiei sau/şi al marilor vene). De această dată este vorba de o hipovolemie circulantă cu normovolemie globală. Termenul de hipovolemie circulantă poate fi înlocuit mai exact cu cel de *volum sanguin circulant efectiv scăzut*. De asemenea, folosirea expresiei „şoc normovolemic" sau „izovolemic" (semnificînd volumul hidric global), deşi corespunde unor realităţi fiziopatologice, poate induce deseori confuzii de interpretare. Ceea ce contează în starea de şoc este valoarea *VSCE*, iar deficitul acestui parametru este comun tuturor şocurilor considerate clasic ca hipovolemice sau normovolemice. Denumirea „şoc normovolemic" lasă impresia că nu s-a întîmplat nimic deosebit în capitalul de fluide al organismului; în realitate s-au petrecut schimbări intersectoriale, patologice prin brutalitatea şi intensitatea lor, trădate imediat prin scăderea *VSCE*. Se poate astfel afirma că scăderea *VSCE* este întotdeauna efectul unei *disvolemii cu hipovole-*

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.2 CLASIFICAREA CAUZALĂ A STĂRILOR DE ŞOC

Modalităţi fiziopatologice	Cauze şocogene		Aspect anatomoclinic
Scăderea brutală a volumului circulant	hemoragie	externă	plagă arterială
		internă	rupturi de parenchime sarcină extrauterină
		exteriorizată	ulcer sîngerînd varice esofagogastrice
	plasmoragie	externă	arsură
		internă	peritonită, ocluzie
	hidroragie (deshidratări acute)		vărsături, diaree fistule digestive transpiraţii
Deficienţe ale pompei cardiace	leziuni organofuncţionale intrinseci leziuni extrinseci		infarct, tulburări de ritm tamponadă cardiacă
Deficienţe pulmonare	pleurale		pneumotorax şi hemotorax
	parenchimatoase		atelectazie masivă
Infecţii	locoregionale		peritonită, mediastinită
	generalizate		septicemie
Tromboembolii	tromboze		vena cavă, vena portă
	embolii		pulmonară, aortoiliacă
Accidente alergice	medicamentoase nemedicamentoase		situaţii clinice multiple
Insuficienţe sau hiperfuncţii endocrine acute	insuficienţe acute		suprarenaliană, hipofizară
	necroze acute		pneumococii, anticoagulante (sindrom *Sheehan*)
	hiperfuncţii acute		feocromocitom tireotoxicoză

mie intravasculară, care poate apare pe fondul unei *hipo sau a unei normovolemii globale*. Dacă pierderile reale de fluid scad direct *VSCE*, celelalte cauze şocogene conduc indirect la aceeaşi tulburare, prin *redistribuţii intersectoriale*. Toate „marile cauze" ale stărilor de şoc provoacă direct sau indirect scăderea *VSCE*.

Ineficienţa pompei centrale conduce la scăderea debitului cardiac, deci şi a *VSCE*. Bacteremia sechestrează fluid în sectorul microcirculaţiei (prin acţiune directă pe fibra musculară netedă) şi o sechestrare de tip inflamator în seroase şi interstiţii. Hipersensibilitatea produsă prin mecanism alergic cert (anafilactic) sau numai asemănător (anafilactoid) determină o masivă sechestrare intravasculară de fluide; acelaşi efect îl au şi mecanismele farmacochimice de deconexiune neurovasomotorie. Desigur, orice cauză obstructivă majoră apărută pe arborele vascular central joacă acelaşi rol de întrerupere a circuitului fluidelor pe care-l joacă şi cordul ineficient. În fine, cum se poate urmări în fig. 1.6, cauzele

Scanned with OKEN Scanner

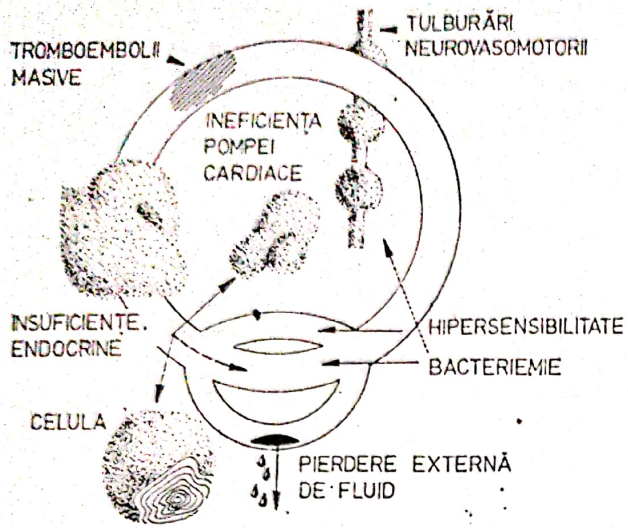


Fig. 1.6. Cauzele stărilor de şoc enumerate în tabelul 1.2. De remarcat că deficitele endocrine pot avea şi un răsunet celular direct.

endocrine de şoc asociază de la început deficienţei vasomotorii şi deficienţa metabolică.

După *calitatea* fluidului pierdut distingem următoarele „varietăţi" fiziopatologice :

(i) pierderea de sînge integral (arterial, venos sau/şi capilar), ca în toate plăgile traumatice sau/şi operatorii ;

(ii) piederea de eritrocite, ca în hemolizele masive ;

(iii) pierderea predominantă de plasmă spre exterior, ca în arsură, sau în interior, ca în marile exudate seroase ;

(iv) pierdere de apă şi mai ales de electroliţi, ca în diaree, vărsături, fistule sau sechestre interstiţiale cu edeme pînă la anasarcă ;

(v) pierdere predominantă de apă la marii polipneici sau traheostomizaţi.

Merită amintită clasificarea patogenică a lui *Ţurai*, în funcţie de cîmpul receptorilor asupra cărora acţionează agentul cauzal :

(i) şoc prin traumatizarea exteroceptorilor (de exemplu, şocul prin arsură) ;

(ii) şoc prin traumatizarea cîmpului proprioceptor (de pildă, şocul traumatic al fracturaţilor) ;

(iii) şoc prin traumatizarea cîmpului interoceptor (de exemplu, şocul transfuzional, şocul anafilactic, şocul bacterian) ;

(iv) şocul complex care corespunde cel mai adesea realităţii clinice, receptivitatea iniţială realizîndu-se combinat [97].

Deşi este criticată că se ocupă numai de un moment pasager al evoluţiei şocului, această clasificare conţine ideile moderne ale *suprafeţei* şi ale *calităţii* cîmpului de recepţie.

Tot *Ţurai* a formulat şi o clasificare fiziopatologică a mecanismelor de scădere a perfuziei tisulare (pe care o prezentăm cu cîteva modificări) în trei categorii :

(i) *Deficit central :*
- leziune miocardică (infarct, traumatism, miocardită) ;
- tulburare intrinsecă de umplere ventriculară (tahiaritmii ventriculare şi supraventriculare) ;
- tulburare extrinsecă de umplere ventriculară (hemopericard, hemopneumotorace, pericardită) ;
- tulburare de golire ventriculară (embolia pulmonară masivă).

(ii) *Deficit volemic :*
- hemoragii (externe, interne, exteriorizate) ;
- plasmoragii (arsură, ocluzii, pancreatite) ;
- deshidratări (vărsături, diaree).

Scanned with OKEN Scanner

(iii) *Deficit de tonus vasomotor :*
- anestezie spinală și terapie cu ganglioplegice ;
- excluderea funcțională iatrogenă a suprarenalei ;
- anafilaxie ;
- intoxicație cu neurovasculotrope.

Trebuie notată și clasificarea engleză a șocului adoptată la centenarul *Lister* (1967), în care întîlnim termenii de șoc hipo și normovolemic și care a inclus în tabelul cauzelor de șoc elemente metabolice (acidoza), ca și traumatismele craniene. Poate singura calitate a acestei clasificări este simetria, obținută însă cu prețul inexactităților amintite. Conform acestei clasificări șocul se poate împărți în :

Șoc	hipovolemic	prin hemoragie prin deshidratare prin plasmoragie
	normovolemic	cardiogen toxic alergic metabolic (prin acidoză) neurogen

Majoritatea clasificărilor fiziopatologice se ocupă numai de aspectul vascular, adică de etapa sanguină de transport a oxigenului la țesuturi. Se consideră drept criteriu fiziopatologic esențial *reducerea volumului sanguin circulant efectiv*, care se poate produce prin :

(i) *pierderi absolute de fluid* (hemoragie, plasmoproteinoragie, hidroragie și electrolitoragie) ;

(ii) *pierderi relative de fluid*, prin creșterea patului vascular sau prin stocaj în „sectorul III" (anafilaxie, ocluzie, peritonită), cînd se produc sechestrări temporare de fluid stagnant endovascular, interstițial sau în tubul digestiv și seroase ;

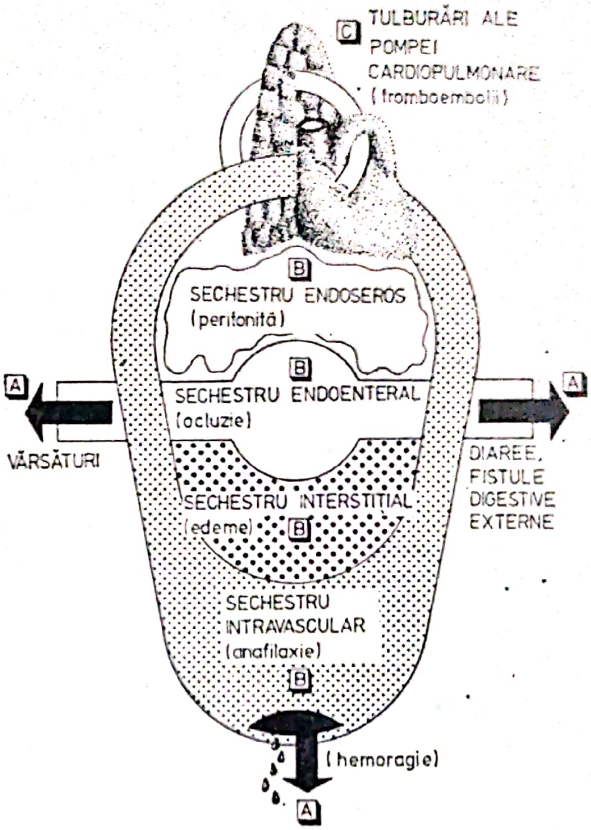


Fig. 1.7. Scăderea *VSCE* prin pierdere reală de fluide *(A)*, prin sechestrări de fluide *(B)* sau prin tulburări de pompă cardiopulmonară *(C)*.

(iii) *tulburări de pompă cardiopulmonară* (figura 1.7).

Aproape toate clasificările etiopatogenetice clasice disting trei categorii de stări de șoc *(Darrow)* :

(i) *hipovolemic* sau *hematogen (Harison*, în anul 1939), denumit și „olighemic" de către *Fishberg* în anul 1940 ;

(ii) *vasogen*, numit incorect și *vasoplegic* sau/și *normovolemic* ;

(iii) *cardiogen*.

La aceste trei posibilități *Brînzeu* adaugă o a patra, *șocul mixt*, care reflectă dealtfel situația practică cea mai frecventă.

În evoluția sa orice șoc devine mixt (mai bine-zis este *mixtat)* prin antrenarea unor noi coeficienți patogenici.

Scanned with OKEN Scanner

Şocul cardiogen (suferinţa iniţială este centrală, *DC* scade primar, *PVC* este crescută)	(i) cordul nu se goleşte: leziune miocardică primitivă, leziune energodinamică primitivă sau secundară; (ii) cordul nu se umple: tamponadă sau tahicardii peste 180 bătăi/minut.	*Şocul noncardiogen* (suferinţa iniţială este la microcirculaţie; *DC* scade secundar; *PVC* este scăzută)	(i) hipovolemii prin pierderi de fluid exteriorizate; (ii) hipovolemii prin sechestrări intravasculare (hemoragie în vasele proprii) sau extravasculare intersectoriale.

Poate cea mai apropiată de fiziopatologia stării de şoc este clasificarea propusă de *Teodorescu-Exarcu*, care consideră că sînt două mari cauze de şoc ce scad *VSCE*: o cauză centrală *(şocul cardiogen)* şi o cauză periferică *(şocul noncardiogen)* (vezi mai sus sistematizarea acestei clasificări).

Dacă considerăm axa fiziopatologică esenţială a stării de şoc: *disvolemie → scădere a volumului efectiv de perfuzie celulară → hipoxie → metabolism viciat → acidoză → distrugere celulară*, putem propune o clasificare fiziopatologică în funcţie de *modalităţile de instalare a disvolemiei* (tabelul 1.3).

Tabel 1.3 CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A STĂRILOR DE ŞOC ÎN FUNCŢIE DE MODALITĂŢILE DE INSTALARE ALE DISVOLEMIEI

			Modalitatea lezională	Tipul de şoc
DISVOLEMIE	hipovolemie circulantă reală	hemoragie	plagă vasculară	hemoragic
		eritronoragie	hemoliză	heterotransfuzional
		plasmoragie	arsură	combustional
		proteinoragie, electrolitoragie, hidroragie	vărsături, diaree, transpiraţii	prin ocluzie, peritoneal, caloric
		limforagie	leziuni ale canalului toracic, arsură	traumatic, combustional
	hipovolemie circulantă relativă	leziuni ale pompei cardiace	infarct, tamponadă, miocardoză	cardiogenic
		leziuni ale sistemului nervos vasomotor	intoxicaţii medicamentoase	acetilcolinic, epinefrinic
		obstrucţii intravasculare locoregionale sau diseminate	tromboembolii	traumatic
			coagulare intravasculară diseminată	bacterian
		obstrucţii extravasculare	garou, striviri de ţesuturi	de garou, de strivire
		sechestrare extravasculară de fluide („sectorul *III* extracelular")	ocluzie tub digestiv	prin ocluzie, prin pancreatită
			sechestre seroase	peritoneal

Scăderea volumului sanguin circulant efectiv

Clasificarea propusă urmărește să ilustreze faptul că pierderea externă absolută de fluid și/sau deplasările intersectoriale conduc la același coeficient patogenic major: scăderea *VSCE*. Exemplificarea situațiilor care reunesc aceste circumstanțe fiziopatologice izolate a adu-

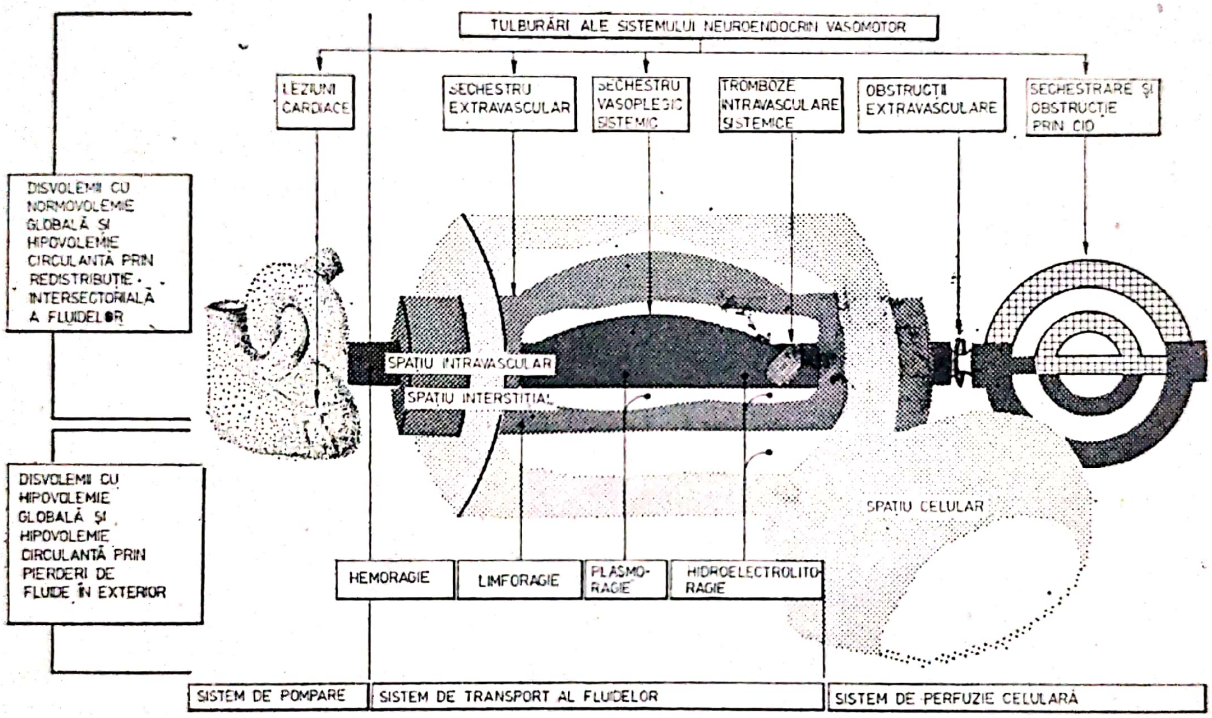


Fig. 1.8. **Situațiile fiziopatologice care conduc la stări de șoc. Tulburările reodinamicii fluidului sanguin pot surveni în sistemul de pompare, de transport, de perfuzie celulară și de reglaj neurohormonal.**

nat laolaltă unele modalități lezionale acute cu altele mai lente; ele acționează însă aproape întotdeauna complex, reprezentînd, uneori singure, alteori asociate, cauze de șoc. Înlănțuirea acestor situații fiziopatologice a formelor fundamentale de șoc se face ca în figura 1.8.

Urmărind aceeași axă fiziopatologică enunțată în paragraful precedent, se poate încerca o sistematizare a cauzelor care interferează transportul oxigenului din aerul atmosferic pînă în sistemul mitocondrial și care generează astfel situații de viciere metabolică specifică stărilor de șoc. Oxigenul are de străbătut două bariere — *alveolocapilară* și *hematotisulară* — și de parcurs trei segmente — *tubulo-aerian*, *tubulosanguin* și *intracelular* (fig. 1.9).

Toate cauzele care tulbură segmentul tubulosanguin al transportului oxigenului conduc la *hipoxia de transport*. Aceste cauze pot acționa lent (hipoxia anemiilor cronice) sau brutal (hipoxia anemiilor acute posthemoragice și hipoxia hemodinamică stagnantă). Toate aceste perturbații rapide ale segmentului de transport sînt generatoare de stări de șoc.

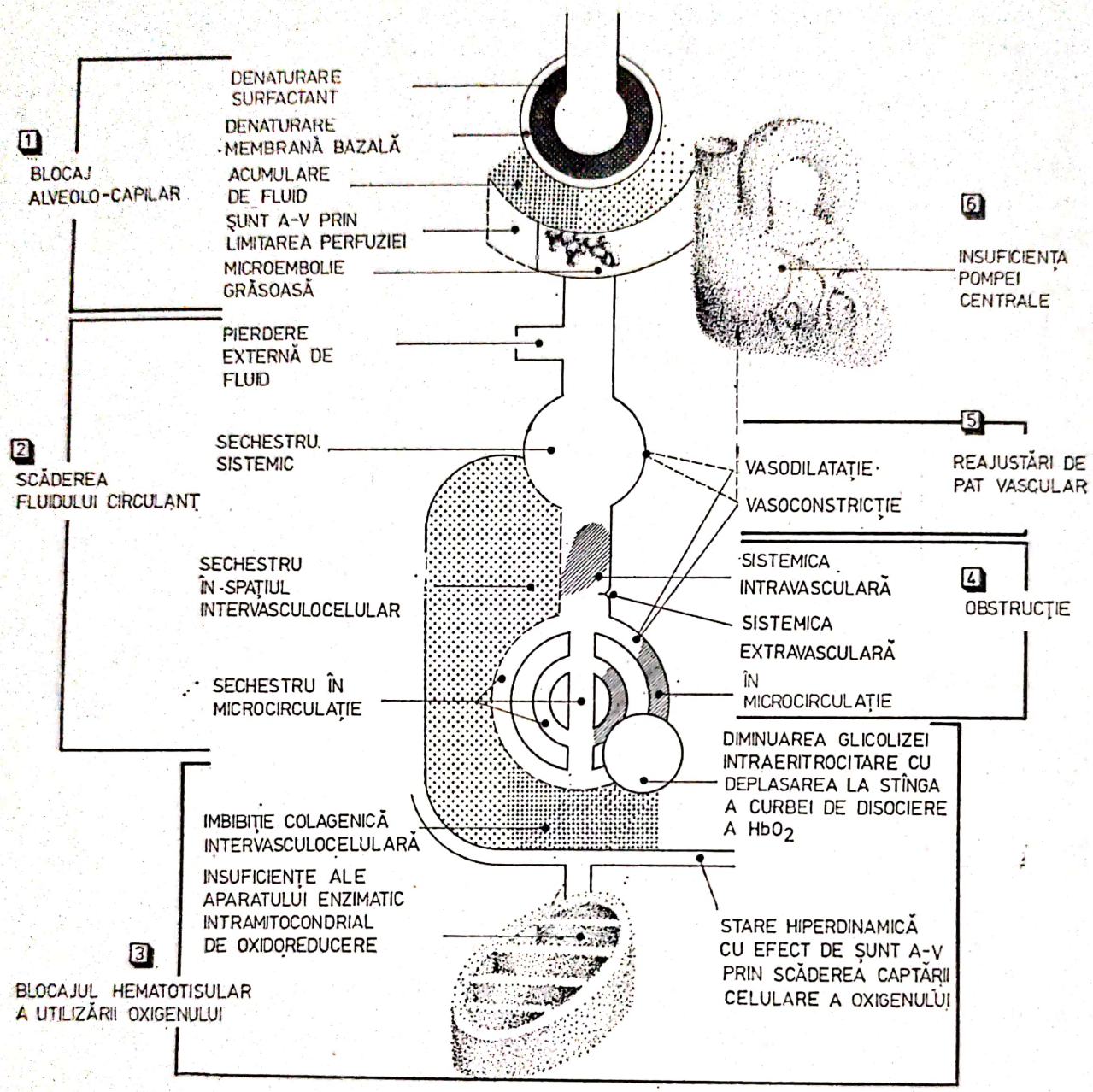


Fig. 1.9. Cauzele care pot împiedica transportul oxigenului de la alveolă la lanţul respirator mitocondrial.

Dacă admitem că beneficiarul întregului sistem de eficienţă funcţională a organismului este *celula*, iar mecanismele cibernetice de organizare şi de control sînt reprezentate de filetele nervoase şi de fluidul circulant, putem afirma că şocul este o *tulburare violentă a sistemelor de reglaj intercelular*. Aceste perturbaţii generatoare de şoc pot afecta circuitele informaţiei la :

(i) recepţie (îndeosebi în şocul traumatic, combustional etc.) ;

(ii) transport (în special în şocul hemoragic) ;

(iii) comandă (mai frecvent în şocul bacterian, anestezic etc.) ;

(iv) execuție (mai ales în șocul anafilactic, bacterian etc.).

Exemplele sînt hazardate și, desigur, criticabile. Ele însă urmăresc și sugerează doar mecanismul dominant. Este de la sine înțeles că în orice formă de șoc sînt tulburate, simultan sau succesiv, toate sistemele de reglaj : de exemplu, șocul hemoragic afectează interoceptorii (recepția), scade *VSCE* (transportul), ischemiază centrii neuronali (comanda) și colmatează microcirculația blocînd celulele țesuturilor (execuția).

Figurile 1.8 și 1.9 ilustrează realitatea că fiecare cauză ce tulbură aportul de fluid sau/și de oxigen la celulele organismului poate genera o stare de șoc. Coborînd însă la nivel molecular, se înțelege că circulația materială — sub formă corpusculară sau de energie — este esența existenței oricărui organism. Pentru ca circulația de substanță și de energie să fie eficientă, iar beneficiul maxim sînt necesare un *sistem de transport*, un *sistem de pompaj* și, mai ales, un *sistem de reglaj*, care să garanteze randamentul optim de menținere biologică a macrosistemului. Perturbațiile apărute în oricare din sistemele amintite pot antrena o stare de șoc — adică ceea ce trebuie înțeles în general printr-o stare critică —, care pune la îndoială existența în continuare a individului ca sistem organizat.

De aceea se pare că valoarea euristică a clasificării cauzelor de șoc propusă de *Blalock*, încă din anul 1930, îi asigură o perenă valabilitate : *șoc hematogen* (vehiculul fluidic este afectat) ; *șoc vasogen* (cauza de suferință este sistemul canalar de transport) ; *șoc cardiogen* (este deficitară pompa centrală) ; *șoc neurogen* (este tulburat reglajul) (fig. 1.10).

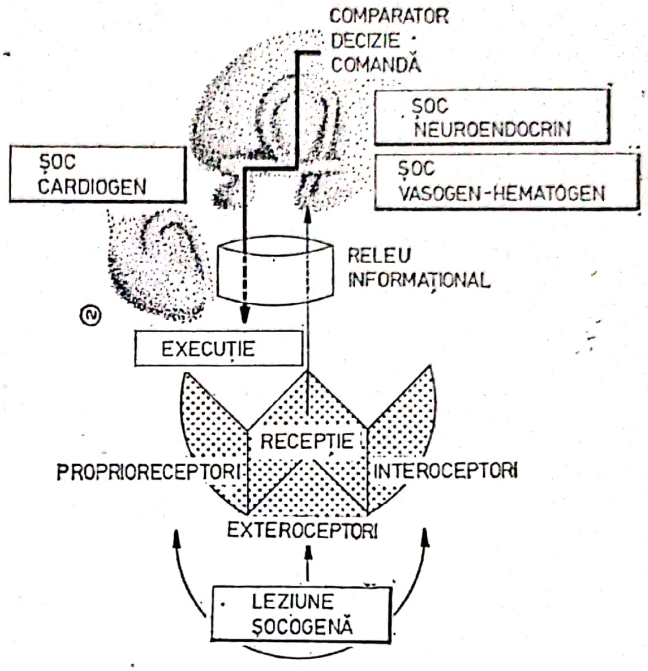


Fig. 1.10. Modalitățile „cibernetice" de instalare a stării de șoc.

1.5.2 CLASIFICĂRI CLINICE

Semnele clinice nu sînt decît exteriorizarea fenotipică a modificărilor fiziopatologice. Cel mai adesea ele solicită o finețe de interpretare, a cărei ignorare a devenit în prezent, din nefericire, un „obicei modern" !

Culoarea, temperatura și umiditatea tegumentelor ca și diureza orară trădează perfuzia microcirculației, iar turgescența jugularelor, auscultația pulmonară și palparea ficatului ne pot da suficiente date asupra *PVC* ; pe lîngă aceste explorări indirecte prezintă o valoare

interpretativă şi *PA* ca şi caracterele ritmului cardiac central şi periferic. În fazele înaintate de şoc capătă expresie clinică şi tulburările de coagulabilitate (purpure cutaneomucoase şi hemoragii în masă, ca şi modificările metabolice (respiraţie acidotică). Ar mai trebui amintită şi valoarea stadială a semnelor clinice neuropsihice (vezi 4.6).

Clasificările de orientare clinică prezintă avantajul că permit executarea, cu promptitudine şi cu siguranţă, a gesturilor terapeutice majore.

Una dintre cele mai cunoscute clasificări clinice a fost propusă de *Hardaway* şi *Johnson :*

(i) *Grupa şocului cu hipotensiune :*

- *tegumente reci :*
  - (a) volum sanguin scăzut (răspunde la transfuzie) ;
  - (b) volum sanguin normal (răspunde slab la transfuzie) ;
- *tegumente calde :*
  - (a) anestezie spinală ;
  - (b) şoc anafilactic ;
  - (c) intoxicaţie cu arsen ;
  - (d) şoc cu vasodilatatoare sau/şi ganglioplegice ;
- *insuficienţă cardiacă acută.*

(ii) *Grupa şocului normo sau hipertensiv :*

- şoc compensat ;
- şoc supracompensat terapeutic ;
- şoc epinefrinic.

Marea utilitate a acestei clasificări constă în atenţia pe care o atrage asupra realităţii clinice a şocurilor cu tensiunea normală sau normalizată terapeutic. Dar critica rezultă din întrebarea pe care o pun înşişi autorii, şi anume dacă situaţiile cu dilataţie în microcirculaţie şi cu perfuzie celulară bună (tegumente calde) se încadrează ca „stări de şoc". În aceste cazuri trebuie dat, totuşi, un răspuns negativ. Ele nu sînt şocuri, dar trebuie permanent gîndite ca posibilităţi generatoare de şoc, dacă prelungirea unei arteriolodilataţii conduce la stagnarea circulaţiei cu compromiterea funcţiilor celulare. De fapt este un lacaj periferic de fluide, prin deschiderea generalizată a microcirculaţiei, care conduce la hipovolemie la fel ca şi deperdiţia externă. Pornind de la modalitatea de exteriorizare a hipovolemiei circulante, ar fi poate mai util următorul trepied de clasificare clinică :

Hipovolemia circulantă (scăderea VSCE) se instalează :

(i) prin pierdere reală de fluide (tegumente palide, umede, reci) ;

(ii) prin sechestrare arteriolocapilară (tegumente roşietice, umede, calde) ;

(iii) prin sechestrare capilarovenoasă (tegumente cianotice, uscate, reci).

O clasificare cu o valoare pronunţat terapeutică (tabelul 1.4) aparţine lui *J. J. Byrne* [16].

În tabelul 1.5 sînt adunate criteriile practice cuprinzînd cîteva semne clinice şi răspunsul la terapeutică pentru unele tipuri mai frecvente de şoc.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.4 CLASIFICAREA CLINICĂ A STĂRILOR DE ȘOC (*Modificată după Byrne*)

Semnul clinic major	Tipul de șoc	Acțiunea terapeutică
Rece	șocul hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional, operator)	administrare de fluide vasodilatatoare
Cald	șocul vasoplegic (anafilactic, heterotransfuzional, bacterian)	vasoconstrictoare corticoizi antibiotice (uneori)
Congestiv	șocul cardiogen din embolia pulmonară și din insuficiența cardiacă acută	sîngerare tonicardiace
Cu distensie viscerală	șocul din ocluzie, din peritonită și din dilatația gastrică acută	aspirație reechilibrare electrolitică administrare de fluide intervenție chirurgicală

Tabel 1.5 CÎTEVA CRITERII CLINICE ȘI TERAPEUTICE ALE DIAGNOSTICULUI DIFERENȚIAL PENTRU TIPURILE FUNDAMENTALE DE ȘOC

		Tipul de șoc	*PA*	*PVC*	Turgescența jugularelor	Pielea	Setea	Efectele transfuziei	Vasodilatatoare	Vasoconstrictoare	Tonicardiace	Cortizon	Chirurgie
Dis volemie	Hipovolemie globală reală	șoc hemoragic	↓	↓	—	rece	+	++	+	—	±	±	+
		șoc traumatic	↓	↓	—	rece	+	+	+	—	±	±	+
		șoc combustional	↓	↓	—	rece	+	+	+	—	±	±	±
	Hipovolemie globală relativă	șoc bacterian	↓	↓	—	rece	±	±	++	—	±	+	
		șoc cardiogen	↓	↑	+	cianozată	±	se practică sîngerare	±	±	+		
		șoc anafilactic	↓	↓	—	caldă	±	±		+	±	+	
		șoc prin: — ocluzie — peritonită — pancreatită	↓	↓	—	rece	±	±	±	—	±	+	+
	Hipervolemie reală	șoc supracompensat	↑	↑	+	umedă caldă	dezgust pentru apă	se practică sîngerare	+	—	+		
			Criterii clinice					Criterii terapeutice					

1.5.3 CLASIFICĂRI STADIALE

Clasificările stadiale — cele mai utile în practică — sînt însă şi cele mai puţin clarificate ca terminologie. Faptul că nu s-au putut preciza încă criteriile obiective (clinice sau de laborator) care să caracterizeze o etapă sau alta a şocului explică numărul mare de clasificări stadiale propuse, cît şi numai relativa lor corespondenţă nosologică. În special momentele de trecere între etape — *punctele de inflexiune* — scapă în clinică şi la cele mai atente asistări terapeutice.

Punctele de inflexiune sînt momentele cheie cînd în evoluţia unei stări de şoc au loc modificări patogenice fundamentale, de exemplu virajele în reologia microcirculaţiei, în echilibrul acidobazic sau în balanţa coagulolitică, apariţia suferinţei metabolice intracelulare, instalarea ineficienţelor viscerale etc. Aceste momente capătă exprimări clinice adeseori rapide şi greu de interpretat chiar la bolnavii monitorizaţi.

S-a amintit că există o stadialitate a răspunsului general la agresiune, explicată în cadrul unei *reacţii oscilante*, denumită şi interpretată în mod diferit de la autor la autor : *sindrom de adaptare (Selye), ROPA (Laborit), RSPA (Teodorescu-Exarcu), răspunsul la traumă (Moore)* (vezi 1.4.3).

Modalităţile evolutive ale răspunsului la agresiune pot împrumuta în general următoarele aspecte :

(i) leziunea provoacă o dezechilibrare ce nu depăşeşte etaloanele homeostazice filogenetic admise ; apare o *ROPA (RSPA) armonică* prin care organismul amortizează efectele locoregionale şi sistemice ale leziunii, reuşind reechilibrarea (fig. 1.11*A*) ;

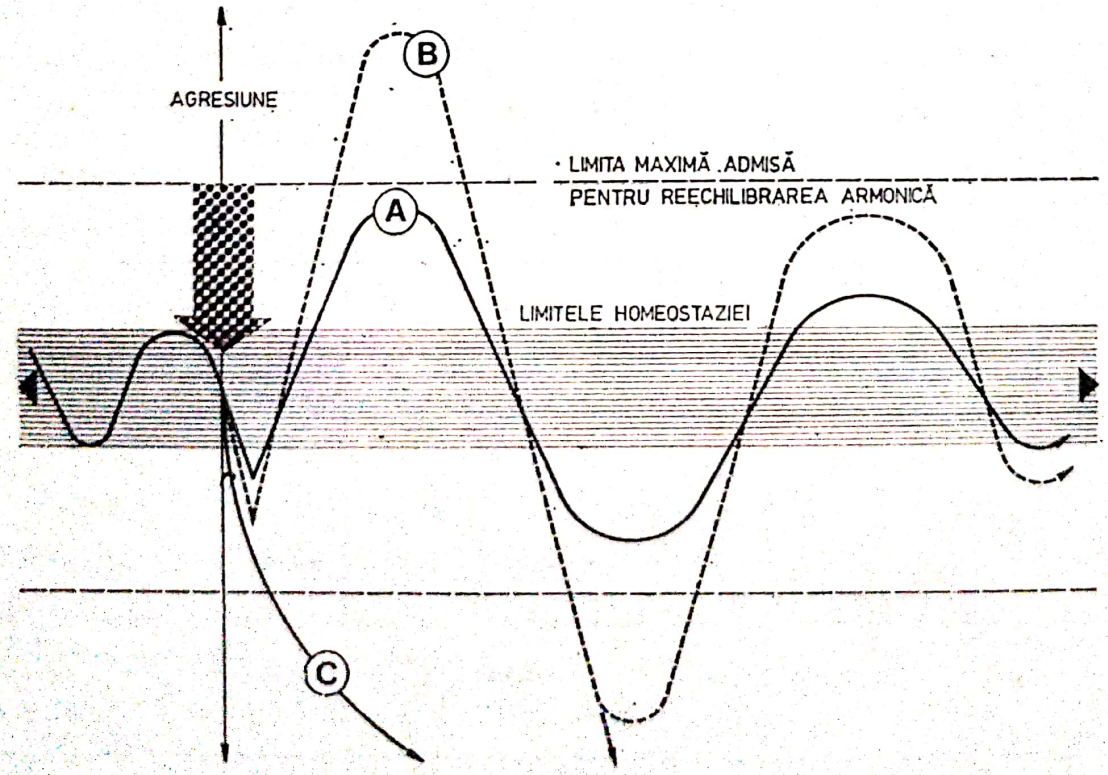


Fig. 1.11. Modalităţile evolutive ale răspunsului la agresiune.

Scanned with OKEN Scanner

(ii) leziunea provoacă o dezechilibrare peste limitele homeostazice obișnuite și apare o *ROPA (RSPA) disarmonică* cu două posibilități de evoluție, depinzînd de intensitatea lezională, de timpul de acțiune al agentului agresiv și de capacitatea de reacție a organismului : fie dezechilibrarea continuă pînă la exitus, fie reechilibrarea reușește prin eforturile de energie și de substanță ale organismului *(reechilibrare endogenă, naturală și spontană)* sau/și prin terapeutică *(reechilibrarea exogenă artificială)* (fig. 1.11*B*) ;

(iii) leziunea este masiv distructivă, provoacă o dezechilibrare *violentă* ce nu mai permite instalarea unei *ROPA (RSPA)* și conduce rapid la exitus (fig. 1.11*C*).

Prima categorie evolutivă cuprinde adevăratele *ROPA (RSPA)*, care nu generează stări critice, așa cum apar în categoriile a doua (stările de șoc) și a treia (morțile subite).

Stările de șoc pot fi astfel considerate ca modalități evolutive (disarmonice ale ROPA (RSPA).

Reacția oscilantă postagresivă (ROPA) este o reacție nespecifică de apărare și de reechilibrare homeostazică. Indiferent de natura agresiunii inițiale, organismul mobilizează servomecanisme neuro-endocrinotisulare asemănătoare, deoarece întotdeauna urmărește același țel : să realizeze cu eficiență maximă, în cel mai scurt timp și cu cheltuială minimă de energie, reechilibrarea generală și îndepărtarea consecințelor locale ale agresiunii inițiale. Uniformitatea sistemului reacțional al *ROPA* justifică aforismul că „organismul nu este poliglot" *(Laborit)*.

Orice *ROPA* debutează cu un *moment de depresiune imediată*, declanșată de agentul agresiv : *sindromul lezional primar*. Urmează succesiunea a trei faze — *catabolică, de inversiune și anabolică* —, în care se desfășoară modificări hemodinamice și metabolice complexe. *ROPA* este spontan reversibilă și se prelungește în timp, faza anabolică recuperînd lent rezervele plastice și energetice consumate în fazele precedente.

În evoluția sa, *ROPA* uneori antrenează și fluxuri fiziopatologice adesea contradictorii, care conțin permanent germenii unei transformări disarmonice, a unei veritabile „decompensări", urmată de apariția unei stări de șoc. De aceea *ROPA* trebuie socotită ca un „bumerang" [48] ce trebuie dirijat și oprit la timp, pentru a nu distruge organismul, care l-a lansat cu cele mai bune intenții.

ROPA patologică fie prin *durată* (la indivizii simpaticotonici, agresiuni prelungite, terapeutică intempestivă) sau prin *intensitate* (siderare inițială fără debutul tipic al *ROPA*, sau aceasta nu reușește *inversiunea*, faza catabolică predominînd) poate conduce la apariția unei stări de șoc.

Reacția sistemică postagresivă (RSPA). Noțiunea de *reacție sistemică* subliniază mai clar caracterul general al răspunsului la agresiune, care antrenează *„tulburări funcționale, biochimice, biofizice și enzimatice în toate țesuturile..., modifică reactivitatea organismului..., și are ca substrat prefaceri funcționale profunde ale sistemelor de reglare endocrinovegetative" (Teodorescu-Exarcu).* Extincția *RSPA* se desfă

şoară în patru faze, superpozabile pe aceeaşi sinusoidă ca şi la *ROPA*:

(i) *faza catabolică (adrenergico-corticoidală)* apare rapid după agresiune şi constă într-o suprasolicitare funcţională, dirijată de catecolamine („hormonii apărării") şi de hormonii catabolizanţi („energogenetici");

(ii) *faza de tranziţie* rezidă în diminuarea evenimentelor primei faze *(declinul corticoidal)* şi este strîns condiţionată de încetarea sau îndepărtarea factorilor agresivi;

(iii) *faza anabolică* este faza de dominanţă acetilcolinică şi a hormonilor anabolizanţi, în care se reface forţa musculară pînă la obţinerea unei echilibrări metabolice complete;

(iv) *faza de cîştig ponderal* este prelungirea fazei precedente în virtutea unei bucle pozitive a reacţiei oscilante, cu bilanţ azotat favorabil.

Răspunsul la traumă. În cadrul general al răspunsului la orice tip de traumă (inclusiv cea operatorie) fazele *RSPA* se suprapun perfect cu fazele descrise de *Moore*. *Dinamica hormonală* formează însă particularitatea acestei stadializări teoretizată de *Moore*:

(i) *faza adrenocorticoidală*, în care cresc *ADH*, tiroxina şi complexul *ACTH-cortizol*. În plasmă şi urină cresc 17-hidroxisteroizii;

(ii) *faza de retragere corticoidală*, în timpul căreia scad concentraţiile hormonale ale fazei precedente;

(iii) *faza de anabolism spontan*, în care se echilibrează tendinţele hormonale catabolizante şi anabolizante;

(iv) *faza de cîştig lipidic*, cînd începe să predomine insulina şi 17-cetosteroizii (grupul dehidroandrosteron-testosteron).

Toate aceste sistematizări ale perturbaţiilor postagresive se datorează observaţiei mai vechi privind evoluţia în *unde antagonice* a modificărilor fiziopatologice sistemice. În tabelul 1.6 s-au suprapus stadializările amintite în paragrafele precedente, în special pentru a sublinia durata acestei fundamentale *reacţii sinusoidale de reechilibrare* a organismului; faze mai rapide la început (consumul) sînt urmate de faze prelungite (refacerea), pînă la revenirea la starea de echilibru fiziologic admis *(steady-state)*.

Tabelul 1.6 SUPRAPUNEREA TEMPORALĂ A STADIILOR STĂRILOR POSTAGRESIVE

Reacţia nespecifică postagresivă		Faza I	Faza a II-a	Faza a III-a	Faza a IV-a
ROPA		catabolică	de inversiune	anabolică proteică şi lipidică	
Răspuns la traumă		adrenocorticoidă	retragere corticoidală	anabolism spontan	cîştig în greutate
RSPA		catabolică (de agresiune)	de tranziţie (întoarcere)	anabolism spontan	cîştig în greutate
	Durata	1-3 zile	2-4 zile	8-14 zile	luni de zile

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul reacțional mobilizat de organismul uman este asigurat de-a lungul acestor etape postagresionale prin următoarea secvență fiziopatologică temporală *(Șuteu și Bucur)*:

(i) *dezechilibrul imediat*, datorat modificărilor acute provocate de agresiune, furnizează *informația lezională globală* față de care organismul trebuie să acționeze;

(ii) *reacția neurovegetativă* este intervenția imediată, a cărei promptitudine asigură reajustarea regională a fluidelor cît și mobilizarea liniilor metabolice celulare cele mai labile (de exemplu, epinefrina stimulează glicogenoliza etc.);

(iii) *reacția difuză endocrinoumorală* — mai lentă, mai nespecifică, dar mai persistentă și mai economică decît precedenta — asigură readaptarea metabolică a tuturor liniilor enzimatice;

(iv) *reacția intracelulară genotipică de adaptare* este rezonatorul și efectorul tuturor informațiilor primite în timpul înlănțuirii celor trei etape anterioare și hotărăște, prin solicitări operonice reglate, predominanța sistemelor enzimatice metabolice, acordîndu-le cu starea critică a organismului. Această stare critică se răsfrînge și se împarte imediat — direct sau mediat — la întreaga populație celulară (fig. 1.12).

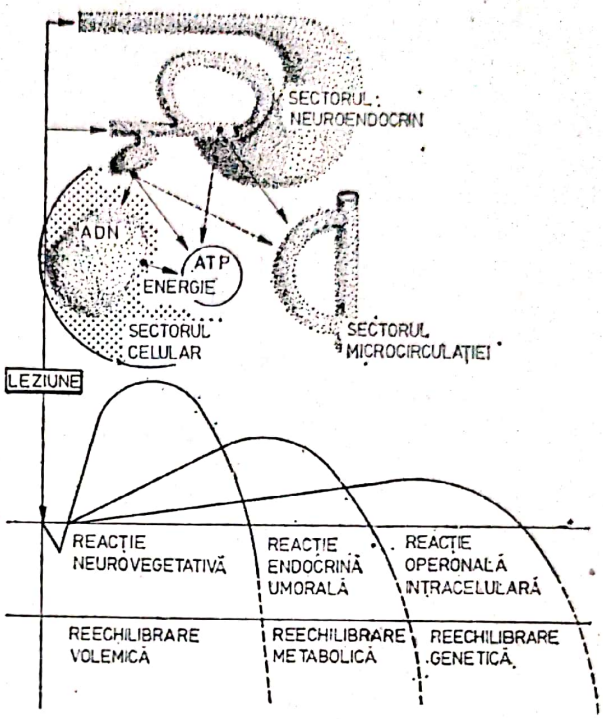


Fig. 1.12. **Înlănțuirea undelor reacțiilor neuro-endocrino-genetice de reechilibrare.**

Axa fiziopatologică temporală a stadialității oscilante postagresionale a mai fost sesizată; *Mareș* și *Șuteu* încă din anul 1956 descriau în cadrul *stadiilor postagresionale*: o fază de contact a agentului agresor cu organismul, în care apar modificări funcționale și lezionale locale; o fază a tulburărilor funcționale neuroreflexe, cu reacții vasomotorii și trofice cu tendință evolutivă, și o fază a fenomenelor distrofice locale și la distanță [54].

Trebuie amintită și interpretarea lui *Selye* a *sindromului de adaptare*, care distingea o „fază de șoc", cu *hiperfuncția* axei neuroendocrine și o fază de „contrașoc", generată de cantitatea de hormoni eliberată în prima fază. Este un punct de vedere foarte larg, care rămîne însă valabil tocmai datorită maximei sale generalități. Aceste două faze reprezintă împreună *reacția de alarmă a sindromului de adaptare* ce se poate continua fie cu *faza de rezistență*, fie cu *faza de epuizare*, după „tăria" cu care au luptat factorul agresiv și organismul [79].

Prin ritmicitatea sa, fenomenologia șocului se încadrează în oscilațiile de tip ROPA, RSPA etc. Dar particularitățile sinusoidei pe care

o descrie evoluţia stării de şoc sînt atît cantitative (amplitudinea buclelor este disproporţionată faţă de posibilităţile de reechilibrare spontană ale organismului), cît şi calitative (forma acestor bucle este adesea puternic asimetrizată, ieşind din coordonatele unei reacţii amortizată armonic).

Se vor enumera cîteva din clasificările stadiale ale stărilor de şoc, fiecare cu meritele şi cu scăderile sale.

Pentru stadializarea stării de şoc, *Brînzeu* propune următoarea clasificare judicioasă şi aplicabilă în clinică :

(i) *şoc latent,* care durează cît timp acţionează cauza generatoare de şoc, fără însă ca starea de şoc să se fi instalat *(şoc potenţial)*.

(II) *şoc declarat, compensat circulator ;*

(iii) *şoc declarat, decompensat circulator ;*

(iv) *şoc în stadiul terminal.*

Această clasificare are marele merit de a sublinia valoarea profilactică a actului chirurgical, prin îndepărtarea cauzei generatoare de şoc încă din stadiul latent (care ar fi doar un stadiu de „pericol de şoc").

O clasificare stadială a şocului, avînd drept criteriu modificările hemodinamice, a propus-o şi *Mandache :*

(i) stadiul I, compensat ;

(ii) stadiul II, decompensat sau *şoc-colaps,* care debutează cînd *PA* coboară cu 20 mm Hg sub nivelul obişnuit ; dacă *PA* continuă să scadă, se ajunge la *şoc-colaps grav ;*

(iii) stadiul III, sau *şoc-colaps terminal.*

Pe lîngă criticile de principiu asupra terminologiei (vezi 1.4.1 şi 1.4.3) sau asupra nivelului de la care scăderea *PA* poate fi socotită ca exprimînd şocul (vezi 5.3.), această clasificare, dar numai într-o echipă obişnuită cu dinamica ei, poate avea utilitate practică în majoritatea tipurilor de şoc [53].

O clasificare stadială mixtă — fiziopatologică şi clinică — cu certă valoare terapeutică şi prognostică, formulată de *Saegesser* (şi modificată de autori), este prezentată în tabelul 1.7.

Tabel 1.7 CLASIFICAREA STADIALĂ A STĂRII DE ŞOC (modificată după *Saegesser*)

Semne clinice	STADII DE ŞOC (după criterii hemodinamice)		
	Vasoconstricţie	Vasodilataţie	Atonie vasculară
Culoarea tegumentelor	paliditate	cianoză	cianoză intensă
Vigilitatea	excitaţie	obnubilare	comă
Diametrul pupilar	mioză	midriază	midriază fixă
PA	normală	scade	scade spre zero
Pulsul periferic	bradicardic	tahicardic	rar şi slab
Venele periferice	normale	colabate	turgescente
Respiraţia	superficială, normală ca ritm	superficială, accelerată	superficială, accelerată
Setea	moderată	foarte mare	indiferentă
Temperatura cutanată	scăzută	cvasinormală	scăzută
Diureza	scade	dispare	dispare

Ca orice clasificare care a încercat să jaloneze dinamica şocului — întotdeauna contradictorie — şi această împărţire a ignorat cîteva realităţi care nu au scăpat criticii : de fapt, microcirculaţia începe să sufere încă din stadiul de vasoconstricţie, iar în stadiul ultim, pe lîngă atonie, microcirculaţia este şi blocată prin microtromboze.

Dar această clasificare stadială conţine sublinieri de o indiscutabilă valoare : oferă o dinamică a semnelor clinice esenţiale (culoarea pielii, vigilitatea, senzaţia de sete, respiraţia, temperatura etc.), dar mai ales atrage atenţia asupra a două *momente clinice de încrucişare a pulsului periferic cu PA*, momente care marchează şi *graniţele hemodinamice* ale celor trei stadii (de la bradicardia relativă cu *PA* normală în primul stadiu, la tahicardia cu puls periferic slab şi scăderea, cu pensare, a *PA*, în stadiul al doilea, pentru ca în ultimul stadiu pulsul să devină imperceptibil, iar *PA* să scadă spre zero).

Cele trei clasificări stadiale prezentate în paragrafele precedente suferă o critică comună : toate se limitează la elementul vascular şi la expresia clinică a acestuia. Clasificările moderne pornesc de la stadialitatea de tip *ROPA* sau *RSPA* şi includ şi importantele aspecte evolutive ale oscilaţiilor metabolice.

Clasificarea stadială, cu unele modificări întrebuinţată şi astăzi şi din care au derivat multe variante, este aceea propusă iniţial de *Petrov* şi *Postnicov* :

(i) *stadiul de şoc compensat* de excitaţie sau şoc erectil ;

(ii) *stadiul de şoc decompensat*, de inhibiţie sau şoc torpid ;

(iii) *stadiul de şoc terminal*, preagonic.

Deşi la început au fost înţelese numai semnificaţiile de şoc compensat sau decompensat *circulator*, ulterior au apărut clasificări care au înglobat şi aspectul metabolic.

De acest tip este clasificarea propusă de *Chiotan* şi *Cristea* :

(i) stadiul I, cu tendinţă compensatoare ;

(ii) stadiul II, de decompensare reacţională hemodinamică şi metabolică, dar cu tendinţă naturală spre recuperare ;

(iii) stadiul III, de recuperare şi convalescenţă.

O clasificare cu un caracter metabolic şi mai pronunţat a fost formulată de *Davis*, care împarte stadiile şocului în :

(i) şoc în faza anoxică (cu durata de 1 la 3 zile) ;

(ii) şoc în faza catabolică (cu durata de 2-3 săptămîni) ;

(iii) şoc în faza anabolică (durează pînă la 10 săptămîni).

Termenii stadiali „şoc compensat" şi „şoc decompensat" justifică o discuţie aparte datorită nu atît unui istoric bogat, cît mai ales influenţei pe care o mai au şi în prezent asupra „modului de a gîndi" principiile terapeuticii. La noi în ţară aceşti termeni au fost consacraţi de *Turai* [97], *Mareş* [54] şi *Chiricuţă* [21].

Şocul compensat ar eticheta stadiul cu tensiune normală sau hipotensiune moderată, cu debit urinar orar peste 40 ml, al cărui tratament

Scanned with OKEN Scanner

cu fluide este suficient. *În acest stadiu se urmăreşte profilaxia decompensării, ceea ce constituie valoarea practică a acestei stadializări.*

Şocul decompensat etichetează stadiul cu hipotensiune progresivă, debit urinar orar sub 40 ml şi apariţia leziunilor celulare, metabolice şi apoi morfologice ireversibile. Terapeutic, pe lîngă fluide, trebuie folosită medicaţia activă pe microcirculaţie şi pe metabolism.

Evoluţia *bifazică* — de tip compensat-decompensat — a şocului a fost mult apropiată de conceptul modern de reversibilitate-ireversibilitate, printre alţii şi de *Mareş* şi *Şuteu*, care, prin subdiviziunea etapei şocului decompensat, distingeau din anul 1960 următoarele trei stadii :

(i) *sadiul de şoc compensat (de excitaţie corticală) ;*

(ii) *stadiul de şoc decompensat reversibil (de inhibiţie corticală) ;*

(iii) *stadiul de şoc decompensat ireversibil (terminal).*

Cu toată valoarea lor practică, termenii *şoc compensat* şi *şoc decompensat* au devenit — datorită înţelegerii actuale a fenomenologiei şocului — inexacţi şi chiar periculoşi ; *aceşti termeni rămîn pentru totdeauna prea strîns legaţi de valorile PA, valori a căror infidelitate este astăzi unanim admisă* (vezi 3.5 şi 5.1). De aceea, în şocul decompensat, cu *PA* scăzută, se recomandau vasoconstrictoare, în timp ce medicaţia potrivită este de tipul α-blocantelor, asociate reumplerii masive cu fluide. Chiar dacă unii autori au adaptat termenul de şoc decompensat şi la tulburările microcirculaţiei, cu aceasta nu se poate salva nimic : pe de o parte, suferinţa microcirculaţiei începe de fapt încă în primul stadiu (de aşa-zisă „compensare" prin vasoconstricţie), iar pe de alta, hainele învechite ale termenilor „şoc compensat-decompensat" înţeleşi de fapt, în practică, numai la nivel clinic nu mai reuşesc — şi cu atît mai mult nu vor reuşi — să explice dinamica complexelor perturbaţii metabolice celulare.

Pe de altă parte, înlocuirea noţiunilor de şoc compensat-decompensat cu acelea de şoc reversibil-ireversibil întîmpină totuşi dificultăţi (vezi 1.4.3). Este ceea ce se întîmplă întotdeauna cînd o clasificare stadială fiziopatologică încearcă să pătrundă în limitele stadiilor clinice. Un argument favorabil clasificărilor stadiale pe refrenul *compensat-decompensat* este faptul că şocul în stadiul *ireversibil* corespunde mai mult şocului experimental. Se afirmă şi că folosirea în clinica umană a termenului de şoc decompensat este mai puţin pesimistă decît aceea a şocului ireversibil. Sînt autori care susţin că evoluţia naturală a stadiului decompensat este spre reconvertirea la starea normală şi nu spre exitus, care apare doar ca un accident în evoluţia oscilantă a şocului. *Se uită însă că şocul nu este o ROPA sau RSPA simplă, ci o varietate cantitativ şi calitativ deosebită a acestora, a cărei particularitate evolutivă fundamentală este tocmai progresivitatea autoagravantă ; numai o elasticitate suficientă a genomului sau/şi intervenţia terapeutică mereu sincronizată stadial pot asigura reechilibrarea organismului.* Exitus-ul nu este un simplu „accident", ci finalul nedorit de la care

Scanned with OKEN Scanner

trebuie să abatem evoluția stării de șoc încă de la debutul său ; *tendința spre ireversibilitate există de la instalarea stării de șoc și, de aceea, noțiunea de șoc compensat este în realitate atît de amăgitoare* (vezi 9.6.3). În plus, trebuie înțeles că, nici una din clasificările stadiale moderne, care utilizează termenul de *ireversibil* (vezi paragraful următor) nu neagă, ci accentuează necesitatea și posibilitatea reechilibrării stării de șoc considerată clinic în stadiul ireversibil.

Clasificarea care astăzi totuși cîștigă teren derivă de la formularea la început atît de aspru criticată : *șoc reversibil* (spontan sau/și terapeutic) și *șoc ireversibil* (spontan, iar apoi și terapeutic). *Lillehei* a explicat printre primii suportul fiziopatologic al acestei stadialități : *hipoxia ischemică* în microcirculație este reversibilă, iar *hipoxia-anoxia stagnantă* devine ireversibilă pentru că a determinat suferințe celulare morfologice [52].

Trecerea reală spre ireversibilitate semnifică acel moment din dinamica stării de șoc cînd sistemele de reglaj se ambalează deteriorant, iar organismul ca întreg este potențial irecuperabil deși biologic el încă există.

În aceste situații numai virulența mereu sporită a terapeuticii va cîștiga teren (vezi 3.5, 4.5 și 9.6). În clinică, momentul de trecere spre ireversibilitate este greu de stabilit, deoarece el este hotărît la nivel infraclinic. De aceea, adeseori, ireversibilitatea clinică este falsă, fiind ignorată persistența leziunii primare generatoare de șoc ; diagnosticul și tratarea eficientă a leziunii care întreține șocul și determină ireversibilitatea acestuia sînt de cele mai multe ori uitate în favoarea unei terapeutici complexe a sindromului sistemic, nespecific. Tocmai din acest motiv trebuie abandonați termenii „șoc compensat-decompensat" care deplasează prea mult atenția spre reacția fiziopatologică generală. Și tot din același motiv și diagnosticul stadial de *șoc ireversibil* — deși fiziopatologic poate fi real — în practica clinică nu este utilizat decît în sensul sporirii la maximum a incisivității terapeutice *(Șuteu)*.

Considerăm clasificarea propusă de *Hardaway* ca fiind cea mai apropiată de cunoștințele actuale de fiziopatologie a stării de șoc și o prezentăm cu cîteva modificări, prin care am urmărit clarificarea dinamicii paralele a tulburărilor din microcirculație și din celulă (fig. 1.13). Această clasificare împarte fenomenologia șocului în :

(i) **Șoc reversibil,** cu trei etape **evolutive :**

(a) *șoc reversibil precoce,* cu *PA* normală, vasoconstricție în microcirculație (tegumente palide și oligurie) și hipoxie celulară ;

(b) *șoc reversibil tardiv,* caracterizat prin scăderea *PA,* vasodilatație și stagnare *(pooling)* în microcirculație cu imbibiție colagenică interstițială și cu începutul metabolismului fermentativ în celulă. Sechestrarea și deplasarea de fluide pretind administrarea unei cantități duble de sînge și de substituenți față de pierderea obiectivată și calculată clinic ;

(c) *șoc reversibil refractar,* cu *PA* aleatorie, cu apariția în microcirculație a colmatării celulelor sanguine *(sludge")* și a *CID*-ului, precum și cu perturbații oscilante ale

echilibrului coagulolitic; celula devine furnizoarea unor funcţii acide care se revarsă sistemic; de obicei în această etapă se instalează infecţia cu germeni gram-negativi şi insuficienţele de organ.

(ii) **Şoc ireversibil:** în acest stadiu *PA* este adesea mult scăzut, iar microcirculaţia şi fluidul sanguin sînt antrenate în circuite autoagravante, generatoare de avarii sistemice ireparabile; în celulă acidoza activează hidrolazele lizozomiale, care încep digestia celulară, urmată de dezorganizarea şi moartea acesteia. Extinderea zonelor de necroză celulară şi generalizarea

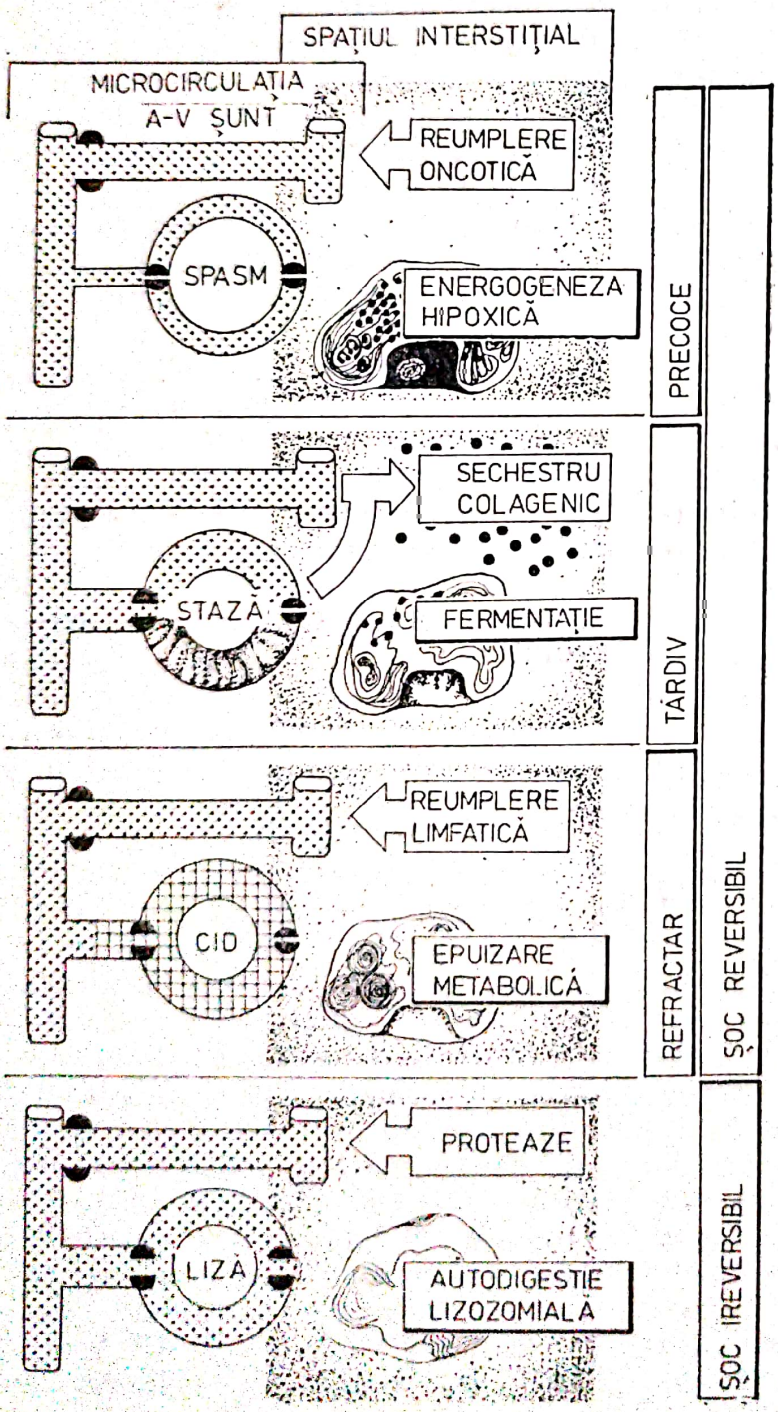


Fig. 1.13. Stadialitatea stării de şoc. Sînt notate evenimentele principale atît la nivelul microcirculaţiei, cît şi în spaţiul interstiţial şi în spaţiul celular.

Scanned with OKEN Scanner

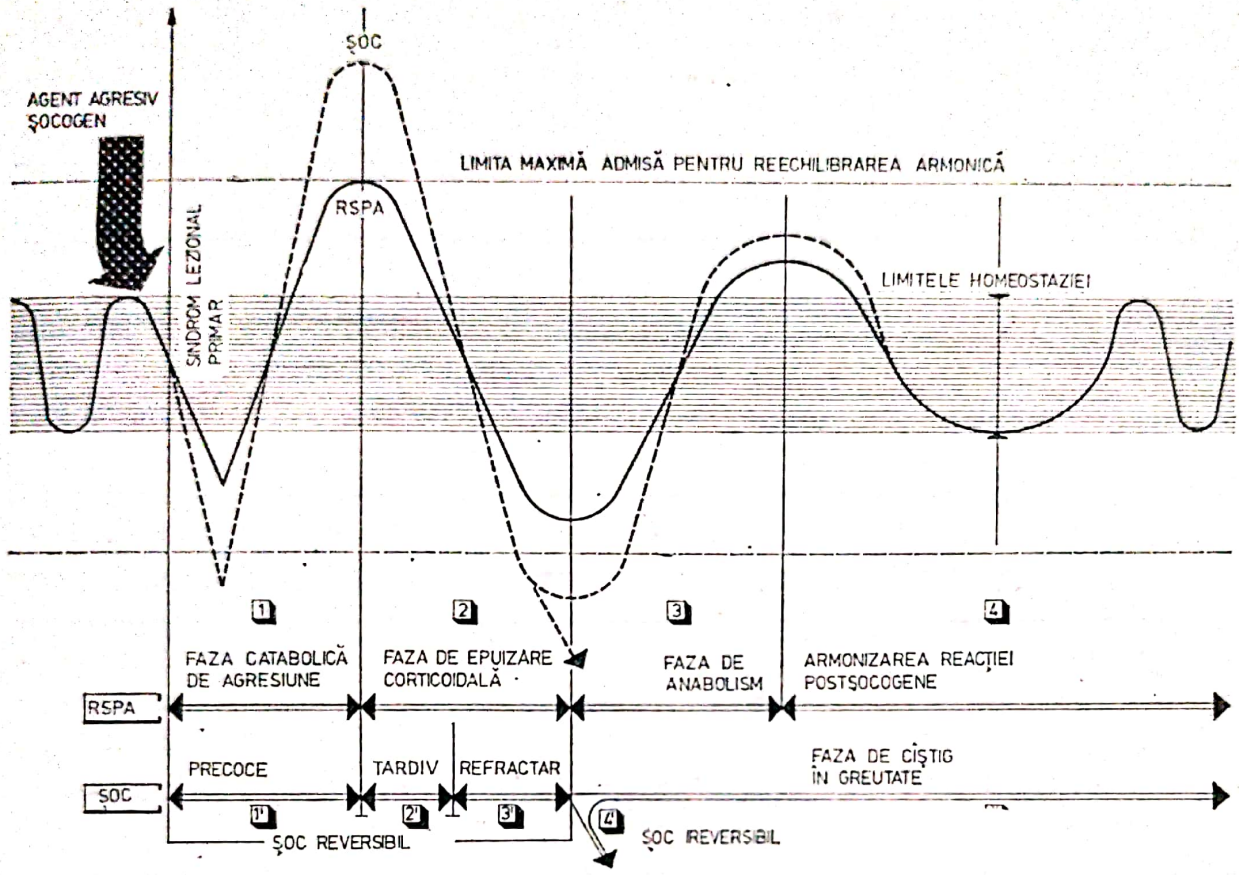


Fig. 1.14. Suprapunerea stadialității stării de șoc cu stadiile *RSPA*. Posibilitatea unei „armonizări" este realizabilă dacă fazele 1', 2', 3' ale șocului se continuă cu stadiile 3 și 4 ale *RSPA* pînă la revenirea în limitele homeostazei. Dacă nu, evoluția șocului se face spre ireversibilitate (4') și este expresia dizarmoniei reacției sinusoidale postșocogene, ce nu a putut fi echilibrată de organism sau/și de terapeutică.

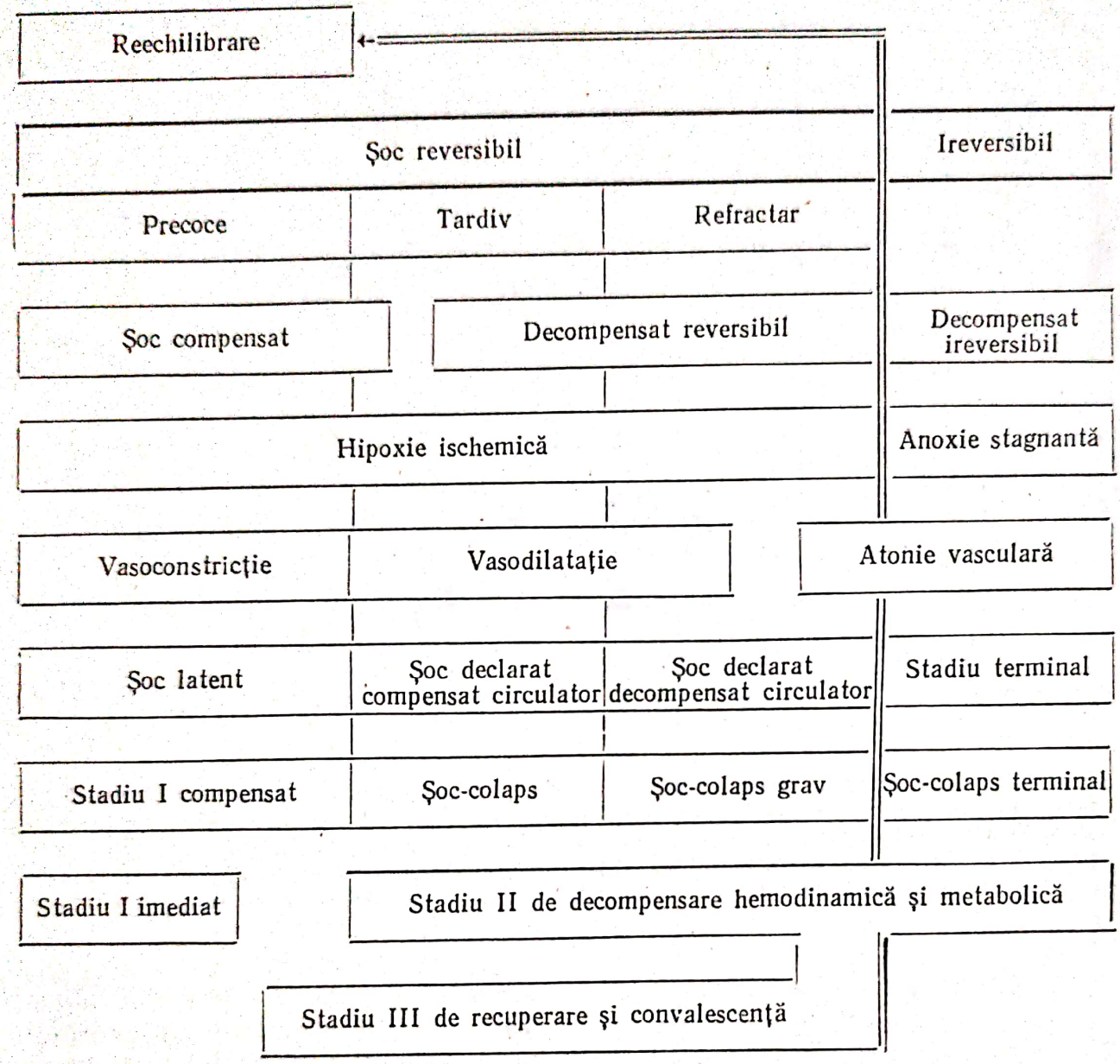
plasmatică a hidrolazelor anunță sfîrșitul întregului organism.

Aceasta este clasificarea evolutivă a șocului pe care o folosim în ultimii zece ani în practica zilnică și care ne-a permis o terapeutică dinamică și țintită, cu o eficacitate mult sporită față de vechea concepție a șocului compensat-decompensat. În tabelul 1.8 prezentăm proiectată comparat această clasificare cu cîteva din celelalte clasificări stadiale ale șocului, iar în fig. 1.14, corespondența fazelor șocului cu fazele ce caracterizează reacțiile postagresive oscilante armonice.

Suprapunerea cîtorva clasificări stadiale ale stărilor de șoc a impus multe forțări arbitrare de terminologie (tabelul 1.8). Trebuie recunoscut că aceste etapizări au fost numai propuse și teoretizate, dar foarte puține sînt utilizate și uniformizate practic într-o aceeași rețea sanitară (servicii de terapie-intensivă, unități de coronarieni, clinici chirurgicale etc.). Este de aceea necesar un efort larg, pentru a transforma înțelegerea actuală a dinamicii stărilor de șoc într-un instrument de aplicare a unei terapeutici eficiente și mereu adaptată situațiilor clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 1.8 SUPRAPUNEREA CÎTORVA CLASIFICĂRI STADIALE ALE ŞOCULUI



BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALBERT, C. A., *Le collapsus circulatoire : physiopathologie et traitement*, Laval Méd., 1970, *41*, (11), 1117—1125.
2. ALDMAN, B., *Road Accidents in Sweden*, J. Trauma, 1970, *10*, (11), 921—924.
3. ANDREASEN, N. J. C., NORRIS, A. S., HARFORD, C. E., *Incidence of Long-Term Psychiatric Complications in Severely Burned Adults*, Ann. Surg., 1973, *174*, (5), 785—793.
4. BAGLIONI, C., *Molecular Evolution in Man*, John Hopkins Press, Baltimore, 1966.
5. BALLINGER, W. F., RUTHERFORD, R. B., ZUIDEMA, G. D., *The Management of Trauma*, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1968.
6. BAUE, A. E., SAYEED, M. M., *Alterations in the Functional Capacity of Mitochondria in Haemorrhagic Shock*, Surg., 1970, *68*, (1), 40—47.
7. BELL, M L., HERMAN, A. H., SMITH, E. E., EGDAHL, R. H., RUTENBURG, A. M., *Role of Lysosomal Instability in the Development of Refractory Shock*, Surg., 1971, *70*, (3), 341—348.

Scanned with OKEN Scanner

8. BILLY, L. J., AMATO, J. J., RICK, N. M., *Aortic Injuries in Vietnam*, Surg., 1971, *70*, (3), 385—391.
9. BLALOCK, A., *Experimental Shock: The Cause of the Low Blood Pressure Produced by Muscle Injury*, Arch. Surg., 1930, *20*, (6), 959—962.
10. BONDY, Ph. K., ROSENBERG, L. E., *Duncan's Diseases of Metabolism, Endocrinology*, W. B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1974.
11. BRÎNZEU, P., IGNAT, P., *Evoluţia ideilor în stările de şoc*, Viaţa Medicală, 1969, XVI, (23), 1585—1597.
12. BROOKS, D., *The Mechanism of Shock*, Brit. J. Surg., 1967, *54*, (Lister Centenary Number), 441—446.
13. BURGHELE, TH., RUGENDORF, E. W., *Le rein des états de choc*, Masson, Paris, 1966.
14. BUSH, F. M., CHENAULT, T. O. W., ZINNER, N. R., CLARKE, B. G., *Urological Aspects in Vietnam War Trauma*, J. Urol., 1967, 101, (4), 472—478.
15. BYRNE, J. J., *Shock*, New Engl. J. Med., 1966, *275*, (10), 543—546.
16. BYRNE, J. J., *Symposium on Shock. Introduction*, Amer. J. Surg., 1965, *110*, (3), 293—297.
17. BYWATERS, E. G. L., *Ischemic Muscle Necrosis*, J.A.M.A., 1944, *124*, (10), 1103—1108.
18. CAHILL, J. M., JONASSET-STRIEDER, D., BYRNE, J. J., *Lung Fonction in Shock*, Amer. J. Surg., 1965, *110*, (3), 324—328.
19. CANNON, W. B., *Traumatic Shock*, D. Appleton Co., New York, 1923.
20. CHIOTAN, N., CRISTEA, I., *Şocul*, Editura Medicală, Bucureşti, 1968.
21. CHIRICUŢĂ, I., ROMAN, L., *Dinamica microcirculaţiei în şocul compensat şi decompensat*, Chirurgia, 1971, XX, (4), 289—302.
22. COPE, O., LITWIN, S. B., *Contribution of Lymphatic System to Replenishment of Plasma Volume Following Hemorrhage*, Ann. Surg., 1962, *156*, (6), 655—661.
23. COUFFIGNAL, L., *La cibernétique*, Presses Univ. de France, Paris, 1966.
24. COWLEY, R. A., ATTAR, S., LA BROSSE, E., *Some Significant Biochemical Parameters Found in 300 Shock Patients*, J. Trauma, 1969, *9*, (11), 926—938.
25. CRILE, G. W., LOWER, W. E., *Anoci-Association*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1914.
26. DALE, H. H., RICHARDS, A. N., *Vasodilatory Actions of Histamine and Other Substances*, J. Physiol., 1918, *52*, (2), 110—124.
27. DANICICO, I., DRĂGHICI, B., *Diagnosticul şi atitudinea terapeutică în abdomenul acut al unui traumatizat*, Chirurgia, 1970, XIX, (2), 97—110.
28. DAVIS, H., *Pathology of Intractable Shock in Man*, Arch. Surg., 1967, *95*, (1), 44—48.
29. DUNPHY, J. E., *International Trauma Symposium: the Challenge*, Surg., 1971, *69*, (2), 162.
30. DRAGSTEDT, C. A., MEAD, F. B., *Peptone Shock*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1937, *59*, (3), 429—436.
31. FARRELL, G. L., *Physiological Factors which Influence Secretion of Aldosterone*, Recent Progr. Hormone Res., 1959, *15*, (3), 275—286.
32. FILIPESCU, Z., CURELARU, I., *Echilibrarea funcţională a bolnavilor în urgenţă*, Editura Medicală, Bucureşti, 1963.
33. FINE, J., *Ciba Symposium*, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg-Stockholm, 1962.
34. GANONG, W. F., MURLORO, P. J., *Role of Kidney in Adrenocortical Response to Hemorrhage in Hypophysectomised Dogs*, Endocrinology, 1962, *70*, (2), 182—188.
35. GELIN, L. E., *Reaction of the Body as a Whole to Injury*, J. Trauma, 1970, 10, (11), 932—939.
36. GRANT, R. T., REEVES, E. B., *Observations of the General Effects of Injury in Man*, Med. Res. Council, Spec. Rep. Ser. No. 277, London, His Majesty's Stationery Office, 1941.
37. GRIGG, E. R. N., *Biologic Relativity*, Amaranth Books, Chicago, 1967.
38. GUYTON, A. C., *Function of the Human Body*, W. B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1969.
39. HARDAWAY, R. M., *Syndromes of Disseminated Intravascular Coagulation with Special Reference to Shock and Haemorrhage*, Charles C. Thomas, Springfield-Illinois, 1966.
40. HARDAWAY, R. M., *Clinical Management of Shock*, Milit. Med., 1969, *134*, (9), 643—650.
41. HENDERSON, J., *Acapnia and Shock*, Amer. J. Physiol., 1909, *24*, (1), 66—74.
42. HUCKABEE, N. E., *The Relationship of Pyruvate and Lactate During Anaerobic Metabolism*, J. Clin. Invest., 1958, *37*, (3), 264—272.

Scanned with OKEN Scanner

Changes During Experimental Hemorrhagic Shock, Ann. Surg., 1966, *164*, (2), 203—212.
76. SCHLOERB, P. R., *Shock and Metabolism*, Surg. Gynec. Obst., 1968, *128*, (2), 315—319.
77. SCHUMER, W., *Evolution of the Modern Therapy of Shock: Science versus Empiricism*, Surg. Clin. N. Amer., 1971, *51*, (1), 3—13.
78. SCHWARTZ, S. I., LILLEHEI, R. C., SHIRES, G. T., SPENCER, F. C., STORER, E. H., *Principles of Surgery*, McGraw-Hill Book Comp., New York, 1973.
79. SELYE, H., *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress*, Acta Inc., Montreal, 1950.
80. SEVITT, S., *Reflections on Some Problems in the Pathology of Trauma*, J. Trauma, 1970, *10*, (11), 962—973.
81. SHOEMAKER, W. C., *Shock; Chemistry, Physiology and Therapy*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1967.
82 SHOEMAKER, W. C., NOHR, A., PRINTEN, K. J., *Use of Sequential Physiologic Measurements for Evolution and Therapy of Unocomplicated Septic Shock*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *131*, (2), 245—254.
83. SHIRES, G. T., *Initial Management of the Severely Injured Patient*, J. Amer. Med. Assoc., 1970, *213*, (11), 1873—1880.
84. SHIRES, G. T., CARRICO, C. J., COHN, D., *The Role of Extracellular Fluid in Shock*, în *Shock*, Hershey, S. G. (editor), Little Brown Comp., Boston, 1964.
85. SHILLINGFORD, J. P., *Syncope*, Ann. J. Cardiol., 1970, *26*, (6), 609—612.
86. SIEGEL, J. H., GOLDWYN, R. M., FRIEDMAN, H. P., *Pattern and Process in the Evolution of Human Septic Shock*, Surg., 1971, *70*, (2), 232—245.
87. SIMEONE, F. A., *Shock, Trauma and the Surgeon*, Ann. Surg., 1963, 158, (6), 759—762.
88. STAHL, T. H., *Pressure-Flow Factors in the Renal Excretory Response to Hemorrhage*, Surg. Forum, 1965, *16* (1), 3—12.
89. STEPHENSON, H. E., Jr., *Cardiac Arrest and Resuscitation*, The C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1974.
90. STUGREN, I., *Evuloţionismul în secolul 20*, Editura politică, Bucureşti, 1969.
91. ŞUTEU, I., CAFRIŢĂ, A., BUCUR, AL., *Concepţii actuale în fiziopatologia şi tratamentul şocului*, Revista Sanitară Militară, 1971, *LXXIV*, (1), 9—22.
92. ŞUTEU, I., CAFRIŢĂ, A., BUCUR, AL., *Aspecte intracelulare în şocul experimental*, Revista Sanitară Militară, 1972, *LXXV*, (3), 357—366.
93. SUTHERLAND, E. W., RALL, T. W., *The Relationship of Adenosine 3-5-phosphate and Phosphorylase to the Action of Catecholamines and Other Hormones*, Pharmacol. Rev., 1960, *12*, (3), 265—272.
94. TEODORESCU-EXARCU, I., *Reacţiile organismului la agresiune* în vol. *Studiul terenului în chirurgie* (sub red. Acad. Th. Burghele), Editura Medicală, Bucureşti, 1965, 60—72.
95. TEODORESCU-EXARCU, I., *Agresologie chirurgicală*, Editura Medicală, Bucureşti, 1968.
96. TEODORESCU-EXACRU, I., *Patologie biochimică*, Editura Medicală, Bucureşti, 1974.
97. THAL, A. P., WILSON, R. F., *Shock*, in *Current Problems in Surgery* (A series of monthly clinical monographs), Chicago, Year Book Medical, Publishers Inc., September, 1965.
98. ŢURAI, I., *Patogenia şi tratamentul şocului*, Chirurgia, 1960, *IX*, (4), 205—216.
99. VERNON, S., *Shock, A Design for Survival*, J. Abdom. Surg., 1970, *12*, (1), 1—2.
100. VOICULESCU, V., *Stările comatoase*, Editura Medicală, Bucureşti, 1968.
101. WEIL, M. H., SCHUBIN, H., *Diagnosis and Treatment of Shock*, Williams and Wilkins Comp., Baltimore, Maryland, 1967.
102. WERLE, E., *Kallikrein, Kallidin and Related Substances, Polypeptides which Affect Smooth Muscle and Blood Vessels*, Pergamon Press, New York, 1960.
103. ZWEIFACH, B. W., *Annotated Bibliography on Shock 1950—1962*, Publ. National Res. Council, Washington, 1963.
104. * * * *Abdominal and Genito-Urinary Injuries*, Military Surgical Manuals National Research Council, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1945.
105. * * * *Early Care of the Injured Patient*, by the Committee on Trauma American College of Surgeons, W. B. Saunders Comp., Philadelphia-London-Toronto, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

2
ŞOCUL EXPERIMENTAL

„Deosebirea dintre om şi toate animalele folosite în experienţe constă în sensibilităţile diferite ale viscerelor la modificările hemodinamice ce apar în timpul stărilor de şoc"

RICHARD, C., LILLEHEI, 1964

2.1 Valoarea extrapolării datelor experimentale la om
2.2 Tematica cercetărilor personale
2.3 Administrarea rectocolonică a unei soluţii complexe antişoc
2.4 Şocul hipertermic prin hipertermie indusă controlată
2.5 Studiul reglării circulaţiei splanhnice în şocul traumatic
2.6 Studiul hemodinamic al şocului traumatic şi valoarea terapeutică a ganglioplegicelor
2.7 Studiul microcirculaţiei în şocul experimental cu radioizotopul ^{51}Cr
2.8 Eficienţa unor agenţi farmacodinamici în combaterea tulburărilor microcirculaţiei în şocul experimental (studiu efectuat cu radioizotopul ^{51}Cr)
2.9 Dinamica viscerală a parametrilor echilibrului acidobazic în şocul traumatic
2.10 Studiul experimental cu tema „celula de şoc"
2.11 Studiul experimental al circulaţiei limfatice în şoc

Bibliografie selectivă

2.1 VALOAREA EXTRAPOLĂRII DATELOR EXPERIMENTALE LA OM

Interpretarea rezultatelor modelelor şocului experimental şi extrapolările la om trebuie făcute cu rezervă şi discernămînt.

Două argumente sînt întotdeauna adevărate :

(i) comportamentul hemodinamic şi metabolic al animalului diferă de cel uman direct proporţional cu distanţa pe treptele speciaţiei ; numai experimentele realizate pe subprimate sînt aproape superpozabile fazelor stării de şoc ale omului [6, 11, 15] ;

(ii) modelele de şoc traumatic *(Noble-Collip)* şi hemoragic *(Wiggers-Johnson, Fine, Reitman* etc.) sînt mult criticate astăzi [24, 29, 30, 40] deoarece : şocul apare la oameni care aproape întotdeauna nu sînt anesteziaţi, iar sîngerarea, în cazurile reale ale clinicii umane, nu se face cu rapiditatea gradienţilor realizaţi experimental la ani-

male ; presiunea arterială nu are în clinică „perioade de constanţă", aşa cum poate fi menţinută cu balonul lui *Wiggers* pentru standarizarea stadiului de şoc ; în plus, în clinică nu orice şoc este şi obligatoriu letal, aşa cum se întîmplă de cele mai multe ori în experimentele acute.

În prezent modelele clasice de şoc experimental (hemoragic, traumatic şi endotoxinic) au fost modificate pentru a fi cît mai asemănătoare celor din clinica umană.

Prin provocarea unor hemoragii gradate (50% pierdere sanguină în 2-3 ore) ca şi prin injectarea de *E. coli* vie s-au obţinut date mult mai apropiate de şocul uman [11, 15]. Pînă nu demult părea stabilită acţiunea protectoare a denervării splanhnice şi a agenţilor antiadrenergici în şocul endotoxinic ; recent nu s-a mai remarcat această protecţie dacă s-a injectat *E. coli* vie (aşa cum se petrec fenomenele în clinica umană) [16, 30]. Nu trebuie uitat că valoarea informaţională a agentului şocogen este percepută de către organismul uman, iar răspunsul acestuia are loc după sistemele proprii de reglaj, care-i conferă toate particularităţile reactivităţii, adică atît nota personală a şocului uman în ansamblu, cît şi a fiecărui şocat în parte.

2.2 TEMATICA CERCETĂRILOR PERSONALE

Cercetările privind şocul experimental au început în Spitalul militar central din Bucureşti încă înainte de 1950, realizîndu-se o adevărată tradiţie [1, 3, 4, 7, 13, 14, 22, 23, 24, 36, 37].

Studiile colectivului acestei monografii s-au executat într-o perioadă de mai bine de două decenii şi au explorat şocul exerimental — îndeosebi traumatic, hemoragic şi hipertermic —, stări patologice mult mai aproape de practica chirurgicală şi a saloanelor de terapie intensivă şi, desigur, de situaţiile ivite pe cîmpul de luptă.

Pentru şocul bacterian, combustional sau pentru alte tipuri de şoc nu am încercat modele experimentale, experienţa noastră cuprinzînd însă o practică clinică îndelungată şi comunicată în lucrări anterioare. Modelele experimentale, abordate de-a lungul anilor, reflectă dealtfel şi evoluţia de ansamblu a cunoaşterii fenomenologiei şocului. Aproape de fiecare dată am urmărit fundamentarea unor criterii de conduită terapeutică.

Pornind de la realitatea vasoconstricţiei splanhnice şi a particularităţilor circulaţiei portale în şoc, experimentele noastre au debutat în anii 1950-1955 cu cercetări asupra valorii administrării rectocolonice a procainei şi a oxigenoterapiei enterale [22, 34].

De la primele modelaje am încercat să deblocăm spasmul venelor suprahepatice în *stadiile tîrzii* de şoc, folosind *Norartrinalul* plasat printr-un cateter la nivelul trunchiului celiac [33]. Aplicarea locală, ţintită, a aminelor presoare în momentele tîrzii de şoc, cînd depozitele endogene erau secătuite, a constituit pentru noi o idee mai veche, în prezent reluată de cercetători. Eforturile contemporane ale şcolii franceze a lui *Laborit* de a găsi cea mai bună metodă terapeutică pentru refacerea depozitelor catecolaminelor în şocul refractar sînt binecunoscute.

Am iniţiat cercetări privind şocul hipertermic şi am construit un apa-

Scanned with OKEN Scanner

rat original de inducţie a hipertermiei cu care am urmărit o serie largă de constante, în special pentru echilibrul coagulolitic. Pe lîngă faptul că hipertermia este un agent şocogen specific agresiunilor moderne, cînd poate fi controlată, ea devine un mijloc terapeutic foarte util [33, 38].

Studiul reologiei sanguine la nivelul microcirculaţiei a format una din temele noastre permanente de cercetare; folosind radioizotopii cu fixare eritrocitară, am reuşit să evidenţiem sechestrările viscerale ale fluidului sanguin, dar mai ales valoarea terapeutică a unor droguri pe care le-am introdus apoi în practica clinică curentă *(Levomepromazina, Hyderginul* etc.). Am acumulat experienţă şi în privinţa utilizării *ganglioplegicelor* în şoc, ceea ce ne permite să le folosim dirijat şi individualizat în clinică [7, 35, 36].

În ultimii ani am abordat studiul tulburărilor metabolice, care se pare că hotărăsc întotdeauna soarta organismului şocat. *Celula de şoc* a devenit temă de cercetare fundamentală. Perturbaţiile metabolice am încercat să le surprindem fie indirect — prin măsurarea variaţiei *p*H-ului în pediculii viscerali esenţiali —, fie direct — prin studierea leziunilor intracelulare histoenzimologice şi a celor structurale leptonice [4, 38]. Şi de această dată am căutat să verificăm eficienţa protectoare asupra sistemelor celulare enzimatic şi membranar a unor droguri, dintre care *Levomepromazina* şi *cortizonul* par, fără îndoială, cele mai utile.

Trei teme de studiu formează obiectivele noastre de continuare a cercetării experimentale a şocului:

(i) studiul circulaţiei limfatice teritorializate la nivel de organ;

(ii) influenţa hipoxiei şi a hipertermiei asupra parametrilor geneticoimunitari, în scopul realizării conservării şi a transplantului la nivel de viscer izolat;

(iii) studiul modificărilor funcţionale şi structurale ale celulei de şoc şi determinarea celor mai potrivite droguri protectoare ale subansamblurilor celulare.

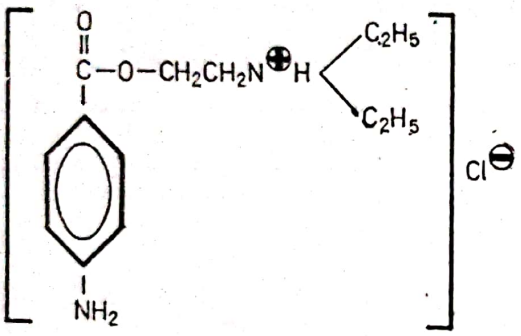
Pentru toate datele experimentale obţinute s-au folosit teste de semnificaţie, operînd cu metodele statistice aplicabile la fenomenele biologice studiate. Considerînd loturile clasate ca eşantioane bernoulliene s-a folosit testul *t (Student)* pentru calculele diferenţei dintre două serii de variaţie. În cazul frecvenţelor mici, sub 30, dar nu mai mici de 5, s-a utilizat testul χ^2 al lui *Pearson*, pe baza tablei cvadruple. Pentru evenimentele rare s-au formulat concluzii apelînd la distribuţia *Poisson* şi la calculul secvenţial *Wald-Serra* [10, 20, 32].

2.3 ADMINISTRAREA RECTOCOLONICĂ A UNEI SOLUŢII COMPLEXE ANTIŞOC

Studiul acesta are în primul rînd o importanţă istorică pentru echipa de experimentatori din Spitalul militar central, fiind primul model de şoc folosit încă din 1950, dar el conţine şi o intenţie de pronunţată şi incontestabilă valoare practică. S-a pornit de la realitatea că procaina produce un grad moderat de analgezie generală după administrarea parenterală. Printre alţii, *Bigelow* şi *Harrison* (1944) au remarcat creşterea pragului durerii cutanate la oameni după administrarea intravenoasă a procainei; mecanismul prin care se realizează efectele ge-

Scanned with OKEN Scanner

nerale ale acestei amine terţiare a esterului acidului aminobenzoic a rămas însă pînă astăzi obscur. Efectele analgetice sistemice se obţin cu doze mari (pînă la 800 mg), au un maxim de 10-20 minute şi diminuă rapid în următoarele 60 minute *(Goodman şi Gilman)*.



Poate că interpretarea cea mai raţională este explicarea analgeziei procainice prin acţiunea centrală a substanţei în sine sau prin acţiunea unuia dintre produşii săi de hidroliză, cel mai probabil a dietilaminoetanolului [8].

Material şi metodă. S-a stabilit formula unei soluţii complexe antişoc în doze valabile şi pentru om : 1 g procainã, 0,02 g morfinã, 0,10 g luminal, 10 g alcool, 5 g glucoză şi 100 ml apă distilată ; la animalele de experienţă (cîini) dozele au fost adaptate greutăţii fiecăruia. Studiul a fost făcut pe 55 cîini. Dintre aceştia unui număr de 45 cîini, curarizaţi dar neanestizaţi, li s-a provocat o stare de şoc traumatic mixt (zdrobirea, cu un ciocan de lemn, a membrelor superioare şi inferioare unilateral, la care s-au asociat tracţiunea mezourilor şi triturarea a 1 m de intestin timp de 10 minute).

10 cîini neşocaţi au servit pentru a stabili, pe de o parte, dacă procaina este sau nu distrusă în colon, iar pe de altă parte pentru a urmări ritmul ei de absorbţie portală. În acest scop s-a creat un segment de 25 cm colon descendent cu mezou intact, izolat şi canulat, în care s-au introdus 100 ml procainã, 1%, fără a provoca tensiune. În sînge procaina (dozată colorimetric) s-a remarcat după 7-15 minute şi a persistat 60-90 minute. Rezultate similare s-au obţinut şi la om la 7-10 minute de la introducerea rectală a 100 ml procainã 1%. Procaina este prezentă şi persistă 90-120 minute. Capacitatea de inactivare în sînge a procainei (prin procainesterază) este de 100 mg (adică 10 ml procainã 1%) într-un minut. *De aceea administrarea intrarectocolonică a procainei realizează o perfuzie prelungită, oferind o procainemie susţinută şi fără pericol de supradozare.*

Cei 45 de cîini şocaţi au fost împărţiţi în şase loturi :

(i) primul lot (10 cîini) a dezvoltat o stare gravă de şoc cu exitus în medie la 1 h şi 44' (fig. 2.1) ;

(ii) al doilea lot (8 cîini), care a primit cloral hidrat 10%, 2 ml/kg corp, a dezvoltat o stare de şoc cu exitus în medie la 3 h şi 2' ;

(iii) lotul al treilea (10 cîini) a primit procainã 1% în perfuzie

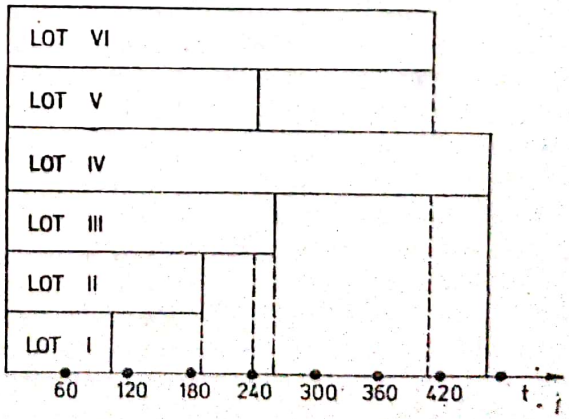


Fig. 2.1. Durata supravieţuirii animalelor aparţinînd celor 6 loturi experimentale.

intravenoasă (20 picături/minut) şi a avut o medie de supravieţuire de 4 h şi 14';

(iv) lotului al patrulea (10 cîini) i s-a aplicat narcoza cu cloralhidrat (ca la lotul al doilea) şi perfuzia intravenoasă cu procaină, durata de supravieţuire atingînd 7 h şi 51';

(v) lotul cinci (9 cîini) a primit procaină 1%, prin clismă rectală (60-80 ml), durata de supravieţuire fiind de 3 h şi 52';

(vi) lotul al şaselea (9 cîini) a primit clisma rectală cu soluţia complexă antişoc, preconizată a însuma şi calităţile cloralhidratului de la loturile al doilea şi al patrulea, prin folosirea luminalului şi a morfinei; durata supravieţuirii a fost de 6 h şi 47'.

Rezultatele îndreptăţesc concluzia că *acţiunea antişoc a procainei administrată sistemic* este reală (compararea loturilor între ele, luate cîte două, a condus întotdeauna la $\chi^2 > 9$; $p < 0{,}001$).

Cercetările noastre ulterioare ne-au adus şi alte dovezi în sprijinul acestei afirmaţii (vezi 2.8). Cu toate acţiunile ei contradictorii (uneori simpato alteori parasimpatolitice), credem că procaina are o esenţială acţiune *normotonizantă*, printr-un amfomimetism stabilizator al releelor nervoase de control. Urmărirea pe cele şase loturi a aspectului general al stării de şoc (variaţia tensională, respiraţia, hematocritul, densimetria plasmatică, comportamentul general etc.) a arătat „benignizarea" acesteia prin folosirea singulară a procainei, dar mai ales potenţată de alte substanţe cu acţiune stabilizantă recunoscută asupra *SNC* (fig. 2.2). Cercetarea valabilităţii căii de administrare rectocolonică a procainei *(rectocolonoprocainizare)* aduce avantajul practic al simplităţii unei metode nespecifice de protecţie antişoc, folosibilă cu promptitudine în condiţiile marilor aglomerări de răniţi cu stări de şoc progresiv.

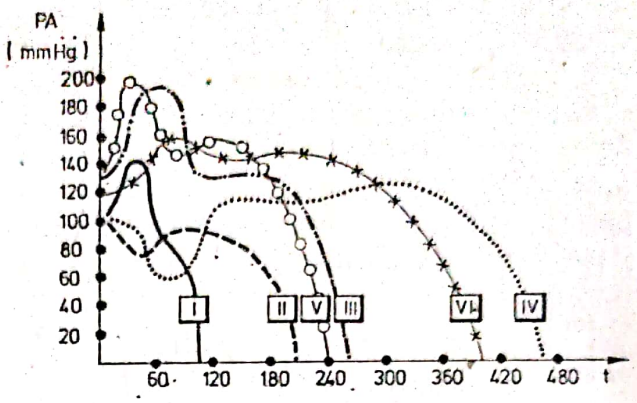


Fig. 2.2. Curbele tensionale medii la animalele din loturile cercetate. De remarcat aspectul „benignizat" al curbei tensionale medii la lotul VI (foarte apropiat de aspectul lotului IV).

2.4 ŞOCUL HIPERTERMIC PRIN HIPERTERMIE INDUSĂ CONTROLATĂ

Ideea ne-a fost sugerată de considerentele teoretice, verificate imediat şi experimental, şi anume de faptul că flora bacteriană sau virusurile de un anumit tip, precum şi celula neoplazică sînt distruse la temperatura de 42-43°. Pentru anihilarea echilibrului dintre termogeneză şi termoliză am folosit acţiunea farmacodinamică a unor droguri cu efect electiv asupra *SRAA*, unde sînt şi sediile centrilor termoreglatori. Prin blocarea acestor centri s-a reuşit creşterea temperaturii rectale la temperaturi de 44-45°C.

Material şi metodă. Am folosit un aparat de concepţie originală *(I. Şuteu, T. Giurgiu, P. Ionescu, A. Ca-*

Scanned with OKEN Scanner

friţă), denumit *pirostat,* al cărui microclimat îl putem ridica la o temperatură de 100-110°C, prin intrarea în funcţiune a două generatoare electrice de căldură uscată, omogenizată de un ventilator. La aparat s-a adaptat un termocuplu electric cu care s-au urmărit în dinamică temperaturile esofagiană şi rectală (fig. 2.3). Studiul a fost executat pe un număr de 20 cîini, 40 iepuri şi 32 şobolani. Înainte de a fi introdus în termostat, fiecărui animal i s-a administrat un drog din familia fenotiazinelor *(Nozinan)* sau a butirofenonelor *(dihidrobenzperidol);* apoi s-au cateterizat, cu tuburi de politen, carotida, pentru înregistrarea grafică a *PA,* şi jugulara, pentru recoltări periodice de sînge în vederea efectuării determinărilor biochimice, hematologice şi testării echilibrului coagulolitic (trombelastograma). Recoltările de sînge s-au efectuat înainte de introducerea animalului în pirostat. La

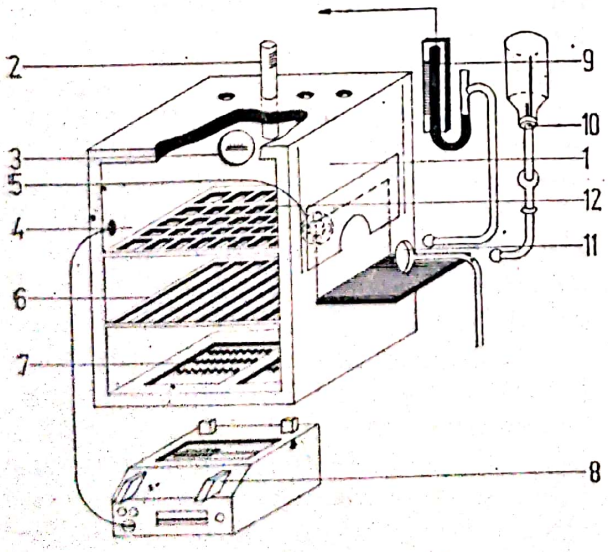


Fig. 2.3. Schema pirostatului:
1 — corp aparat; *2* — termometru; *3* — termostat; *4* — electrod rectal; *5* — ventilator; *6* — ecran de azbest; *7* — sursă de căldură; *8* — termocuplu; *9* — manometru Ludwig; *10* — perfuzor; *11* — mască de oxigen; *12* — hamac de azbest.

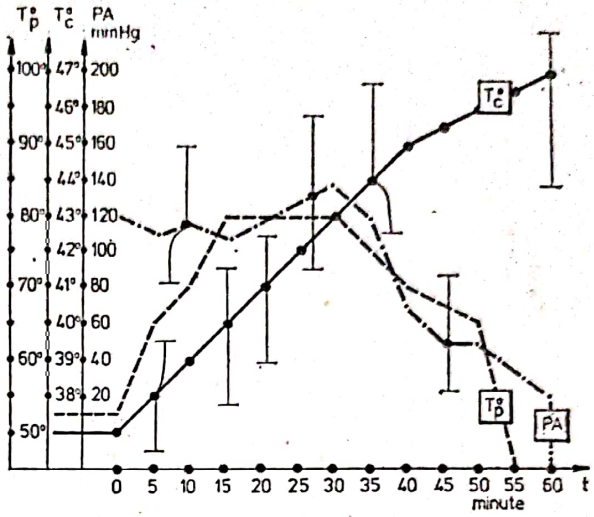


Fig. 2.4. Curba valorilor medii ale temperaturii intracolonice (T_c^0) şi ale presiunii arteriale intracarotidiene *(PA)* în raport cu temperatura pirostatului (T_p^0).

temperatura de 43°C animalul de experienţă a fost scos din pirostat şi răcit. Temperatura rectocolonică a continuat să mai crească timp de 10 minute, ajungînd la 44-44,7°C (fig. 2.4).

Rezultate. Probele biologice au constatat o liză hematică de intensitate variabilă, evidenţiată prin creşterea hemoglobinei libere. Trombocitoza, decelată indirect, a dus la scăderea numărului de trombocite cu 30—40%. Distrugerea plachetelor sanguine eliberează în circulaţia sistemică tromboplastina plachetară, care, împreună cu ceilalţi factori coagulanţi, favorizează *CID.* Fibrinogenul reprezintă valori mult diminuate, cifrele atingînd 40-50% din valorile iniţiale (fig. 2.5). Determinările obţinute pentru timpul *Quick, Howel* şi *Lee-White,* urmărite dinamic, au arătat valori oscilante; aceste oscilaţii, împreună cu aspectul trombelastogramelor, ne-au permis să surprindem evoluţia în timp a stării de hipercoagulabili-

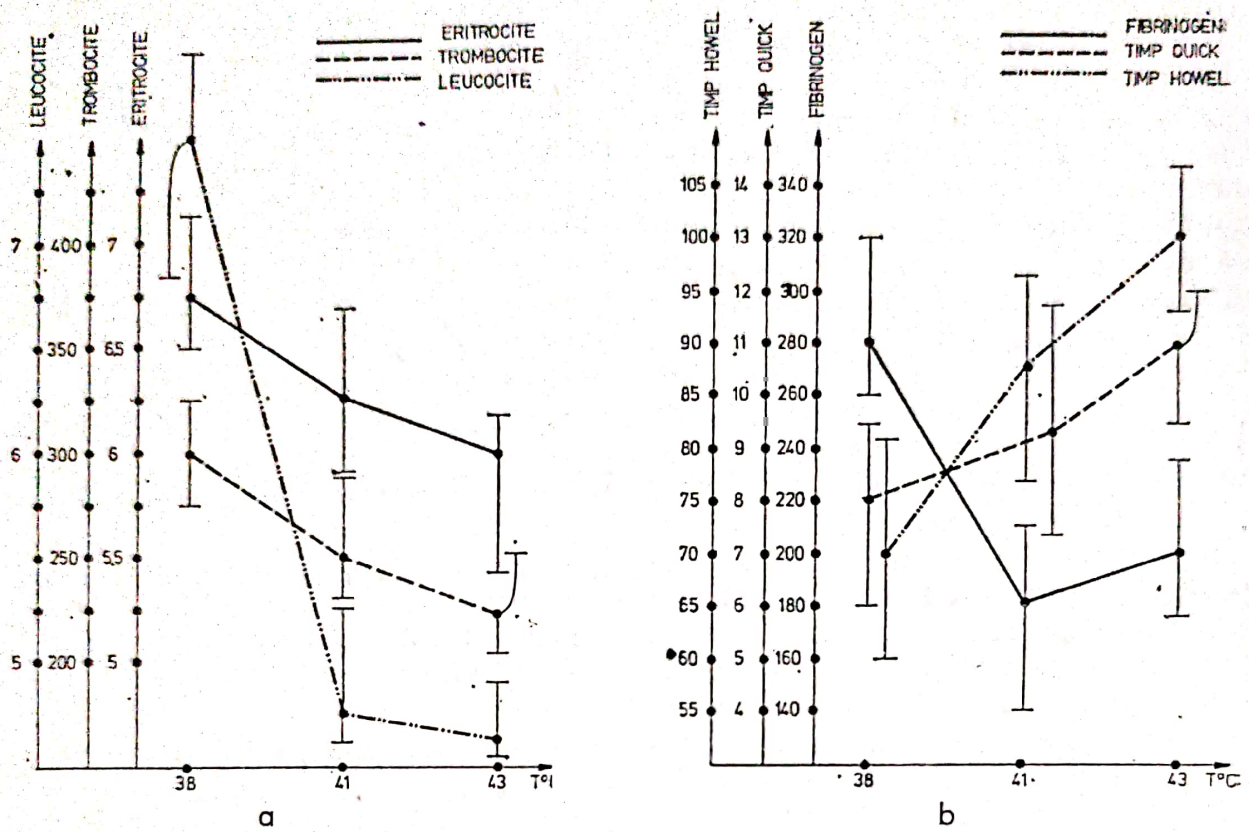


Fig. 2.5. Valori medii înregistrate la 38°, 41° și 43° pentru numărul de hematii, trombocite și leucocite *(a)* și pentru timpul *Quick*, timpul *Howel* și fibrinogen *(b)*.

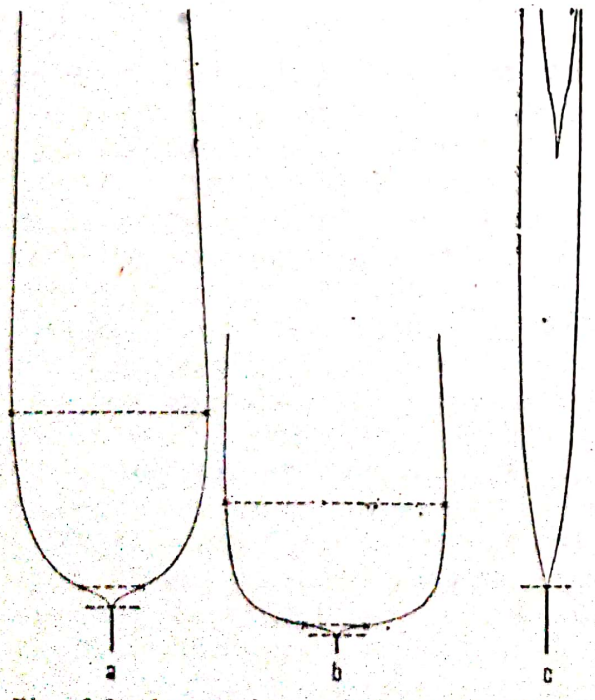


Fig. 2.6. Aspectul trombelastogramelor la debutul șocului hipertermic (*a*, normală), la 41°C (*b*, hipercoagulabilitate) și la 43°C (*c*, hipocoagulabilitate).

tate inițială către hipocoagulabilitate cu aspecte evidente de fibrinoliză (fig. 2.6).

Echilibrul acidobazic, determinat cu microechipamentul *Astrup*, a fost găsit profund alterat. În faza inițială s-a constatat prezența unei alcaloze ventilatorii, pentru ca după 120 minute să apară o acidoză metabolică, inițial compensată, iar apoi decompensată (fig. 2.7).

Rezultatele obținute verifică faptul că dezintegrarea termică a plachetelor sanguine, prin eliberarea tromboplastinei trombocitare, împreună cu activarea factorilor plasmatici declanșează *CID*. Mecanismele de echilibru coagulolitic (trombină-antitrombină, plasmină-antiplasmină) sînt, în condiții de hipertermie, depășite, apărînd coagulopatia de consum și fibrinoliza.

Scanned with OKEN Scanner

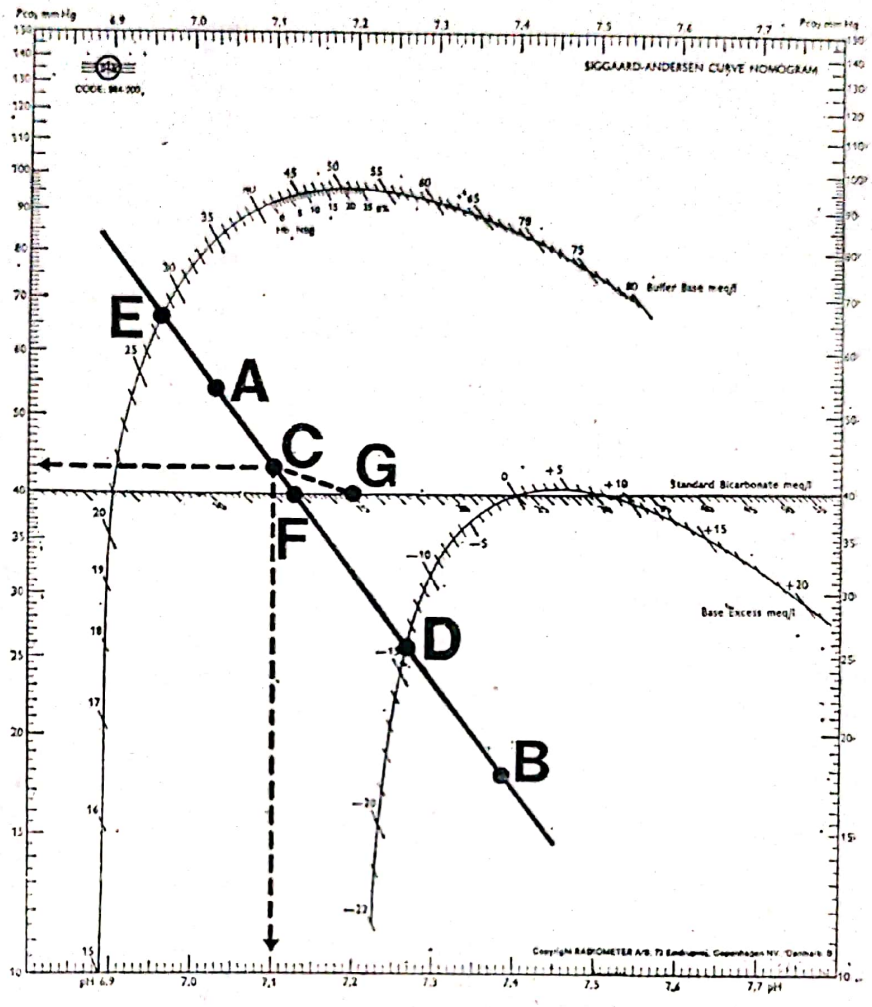


Fig. 2.7. Aspect de acidoză predominant metabolică, decompensată, la 120 minute de evoluţie a unui şoc hipertermic la ciine.

2.5 STUDIUL REGLĂRII CIRCULAŢIEI SPLANHNICE ÎN ŞOCUL TRAUMATIC

Se ştie că *Zweifach* şi *Shorr* au emis teoria după care în şoc se instalează o tulburare a circulaţiei regionale hepatorenale, prin apariţia şi dispariţia succesivă din circulaţie a unui „factor vasodilatator". „Factorul hepatic vasodilatator" a fost incriminat şi de *Fine* în ireversibilitatea şocului. Ficatul hipoxic nu-şi mai exercită rolul de barieră în calea bacteriilor şi a toxinelor ; producţia hepatică a bacterioliticului fiziologic (properdina) diminuă şi, ca urmare, organismul este invadat de bacterii şi/sau endotoxine intestinale, care accentuează vasoconstricţia splanhnică şi grăbesc exitusul. Tot ca o funcţionare deficitară a *ficatului în şoc* poate fi socotită şi ruperea echilibrului procesului de coagulare, cu antrenarea hipercoagulabilităţii şi apariţia *CID*.

Ficatul joacă însă şi un mare rol în tulburările de hemodinamică sistemică ; la intrarea lor în vena cavă, tunica musculară a venelor suprahepatice constituie şi la om un „sfincter suprahepatic", care, atunci cînd se contractă, provoacă o rezistenţă în calea scurgerii sîngelui

Scanned with OKEN Scanner

hepatic. Ficatul funcţionează astfel ca un rezervor în care sîngele poate fi înmagazinat sau ejectat în circulaţia generală. Cantitatea de sînge ce poate fi redată circulaţiei sistemice este echivalentă cu 30-55% din greutatea ficatului. Se ştie că sfincterul funcţional suprahepatic este de obicei contractat de histamină şi relaxat de aminele presoare. Totuşi, în stadiile iniţiale ale şocului, deşi hipercatecolamina este prezentă, venele suprahepatice sînt în spasm, datorită lipsei de reactivitate la aminele presoare (provocată, probabil, şi de factorul endotoxinic al lui *Fine*). Există încă multe enigme în interpretarea comportamentului la şoc şi în general pentru acest „sfincter suprahepatic".

Se pare însă că, dacă s-ar reuşi ca în *stadiile tardive de şoc* să se scalde cu amine presoare aceste sfinctere funcţionale suprahepatice, spasmul lor ar putea fi totuşi lizat. Dealtfel, în prezent, se ştie că dilataţia sfincterului funcţional posthepatic se datorează efectului β al catecolaminelor (vezi 5.4.2).

Material şi metodă. Experimentul s-a executat pe 3 loturi de cîte 12 cîini fiecare.

Şocul a fost produs provocîndu-se fracturi cominutive ale oaselor gambei şi femurului, atriţii şi hemoragii musculare. După canularea carotidelor, animalele au fost curarizate, pentru a le imobiliza în timpul traumatismelor şi după aceea. Imediat după traumatism s-a început înregistrarea pe kinograf a valorilor tensionale şi a respiraţiei. Administrarea drogului s-a făcut cînd valorile presiunii arteriale sistemice au ajuns în jur de 50 mm Hg.

Primului lot i s-a introdus în venă 0,03 mg noradrenalină/kg corp, înregistrîndu-se în continuare valorile tensionale. După descoperirea arterei femurale, celui de al doilea lot i s-a introdus o sondă ureterală în aortă, deasupra emergenţei trunchiului celiac, şi i s-a administrat aceeaşi cantitate de noradrenalină. La al treilea lot de cîini şocaţi s-a introdus noradrenalină în aortă, după ce fiecare animal a primit un ganglioplegic. Urmărirea valorilor tensionale şi a respiraţiei s-a făcut fie pînă la exitusul animalelor, fie după scurgerea a 3-5 ore de la administrarea drogului.

Rezultate. La primul lot de animale, la care drogul a fost introdus pe cale intravenoasă, presiunea arterială după administrări repetate de noradrenalină a prezentat valori din ce în ce mai scăzute, cu exitus la 3 ore după şoc.

Celui de-al doilea lot i s-a administrat noradrenalină în aortă în momentul cînd *PA* a ajuns la 50 mm Hg. După prima administrare, s-a obţinut o creştere a *PA* pînă la 75—80% din valorile iniţiale; cifrele s-au menţinut în platou un timp ce a variat între 2 şi 4 ore, după care recăderea a fost lentă. Animalele au fost sacrificate, în medie, după 4 ore, avînd o *PA* ce oscila între 60-80 mm Hg (fig. 2.8).

Celui de-al treilea lot, după şocare, i s-a administrat un ganglio-

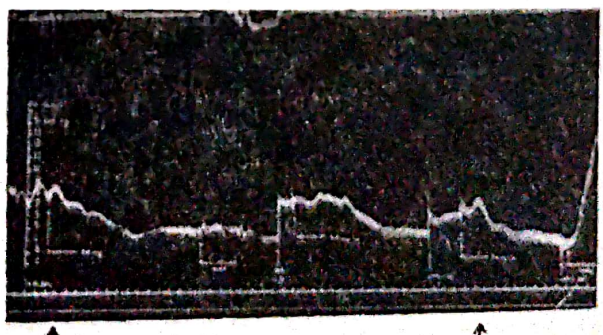


Fig. 2.8. Kinograma presiunii arteriale a unui ciine aparţinînd lotului doi.

Scanned with OKEN Scanner

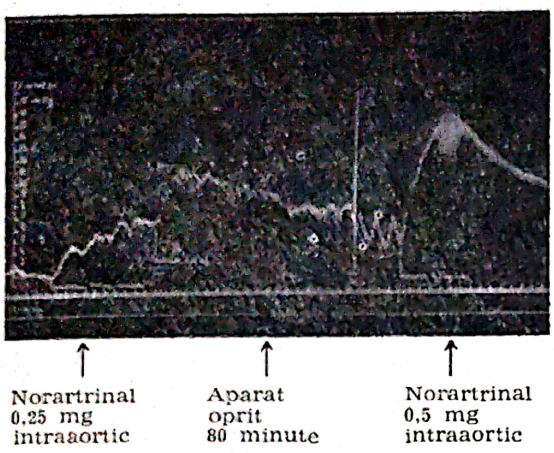


Fig 2.9. Kinograma presiunii arteriale a unui cîine aparţinînd lotului trei.

plegic (*Hexametoniu,* 0,5 mg/kg corp). Cînd valorile tensionale au ajuns la 30 mm Hg, s-a introdus noradrenalina în aortă, obţinîndu-se o urcare bruscă, spectaculoasă, a curbei tensionale (fig. 2.9). Aplicarea testului *Pearson* pentru valorile tensionale, între primul şi al treilea lot, a condus la rezultatul $p<0{,}001$.

Rezultate similare am obţinut şi în clinică, prin redresarea tensională a şocaţilor, cu α şi mai ales cu β excitante, după administrarea unui ganglioplegic.

Cercetările noastre demonstrează că administrarea de noradrenalină la emergenţa trunchiului celiac prelungeşte viaţa animalului, prin prevenirea instalării pentru o perioadă de timp a şocului ireversibil. Acţiunea este şi mai evidentă cînd anterior s-a administrat un ganglioplegic.

Se pare că noradrenalina relaxează spasmul venelor suprahepatice (efect β) şi repune astfel în circulaţie tot sîngele stagnat în sistemul portal; rezultă o creştere a *PA,* valorile menţinîndu-se ridicate între 2 şi 3 ore, ceea ce reprezintă o creştere medie de 25-30%, fapt datorat şi sporirii debitului cardiac.

2.6 STUDIUL HEMODINAMIC AL ŞOCULUI TRAUMATIC ŞI VALOAREA TERAPEUTICĂ A GANGLIOPLEGICELOR

Se ştie că numai simpla reintravazare a sîngelui sustras iniţial în modelul de şoc hemoragic este incapabil să stopeze evoluţia spre ireversibilitate, dacă reumplerea se face după un „interval de timp critic" (în faza de şoc tardiv). Medicaţia vasoactivă trebuie asociată obligatoriu în această etapă pentru mobilizarea *pooling*-ului din microcirculaţie. Pornind de la afirmaţia lui *Fine* — că şocul este o tulburare gravă în repartiţia masei sanguine, care, în marea ei majoritate, stagnează în teritoriul splanhnic —, studiul nostru experimental a încercat să rupă zăvoarele microcirculaţiei intrahepatice şi intestinale şi să redea circuitului sistemic sîngele stagnant din aceste regiuni.

În prima etapă a experimentului am folosit drept ganglioblocant bromura de hexametoniu. Prin administrarea Hexametoniului, ca urmare a blocajului ganglionar al impulsurilor vasomotorii simpatice, se produce o vasodilataţie a microcirculaţiei, urmată de dispariţia barajelor sfincteriene pre şi postcapilare.

Material şi metodă. Experimentul s-a făcut pe un număr de 25 cîini. Şocul traumatic mixt s-a produs prin zdrobirea membrelor posterioare de la articulaţia genunchiului în jos şi prin tracţiuni pe mezenter.

Cele 25 animale au fost împărţite în trei loturi: unul (6 cîini) a reprezentat lotul-martor; lotului secund (9 cîini) i s-a administrat Hexametoniu la 15 minute de la

traumatism, iar celui de-al treilea lot (10 cîini) i s-a administrat Hexametoniu cînd *PA* a ajuns la jumătate din valoarea iniţială. Cantitatea de Hexametoniu introdusă a fost de 0,5 mg/kg corp. După epuizarea efectului drogului, cînd *PA* avea tendinţă ascensională, s-a readministrat 1/2 din cantitatea iniţială de Hexametoniu. Experimentul acut s-a terminat după 3-5 ore, prin sacrificarea animalului; s-au recoltat fragmente de ficat, plămîn, rinichi, splină, intestin şi mezenter pentru examene histopatologice.

Rezultate şi interpretări. Şocul, exteriorizat clinic prin scăderea *PA* sub 20 mm Hg, s-a instalat la diferite intervale de timp, în funcţie de reactivitatea individuală a animalelor. După traumatism, animalele martor au prezentat o scurtă creştere a valorilor presiunii arteriale, ca rezultat al revărsărilor mari de catecolamine (efect α). După 10-15 minute, valorile *PA* au început să scadă progresiv, pînă la exitus, care a survenit în decurs de 2-3 ore de la şocare (fig. 2.10).

La lotul 2, căruia i s-a administrat Hexametoniu imediat după şocare, se remarcă o scădere a *PA*

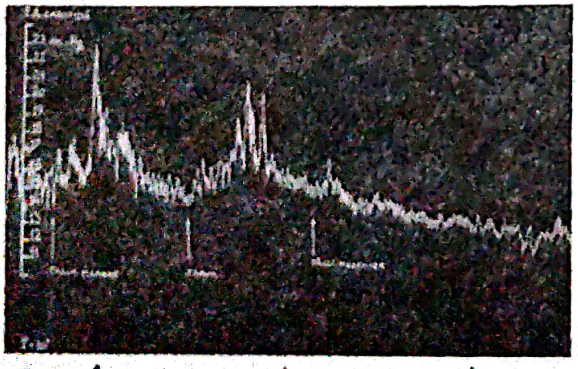


Fig. 2.10. Kinograma presiunii arteriale la un animal din lotul-martor.

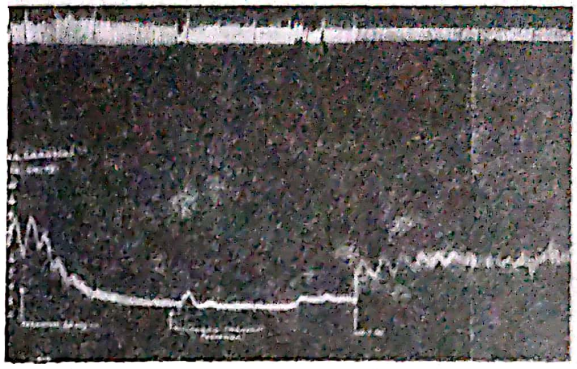


Fig. 2.11. Kinograma presiunii arteriale la un animal din lotul doi.

către valorile minime, pentru ca după 15 minute *PA* să crească la valoarea medie de 60 mm Hg (fig. 2.11). La două animale (fig. 2.12), după 70 minute, valorile *PA* au atins 80 mm Hg, pentru ca după alte două readministrări de Hexametoniu (cîte 3 mg) valorile să atingă, după 10 minute, 110 mm Hg.

La lotul 3 Hexametoniul s-a administrat cînd valorile *PA* prezentau cifre în jur de 60-70 mm Hg. Imediat s-a remarcat scăderea *PA* la 30-40 mm Hg. La acest lot presiunea la niveluri scăzute s-a menţinut un timp mai lung decît la lotul precedent (fig. 2.13). La 120 minute

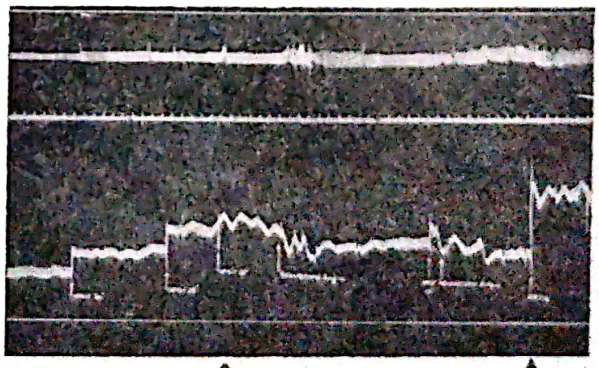


Fig. 2.12. Kinograma presiunii arteriale la un animal din lotul doi (administrare repetată de Hexametoniu).

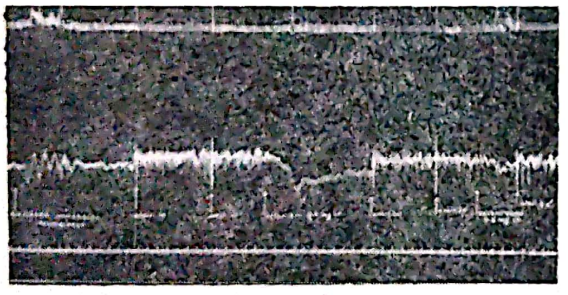
Hexametoniu 5 mg i.v.

Fig. 2.13. Kinograma presiunii arteriale la un animal din lotul trei.

(fig. 2.14) valorile tensionale s-au menţinut la cifre acceptabile, dar nu prezentau tendinţa de a reveni către valorile normale (ca la lotul 2). Readministrările de Hexametoniu au produs totuşi prăbuşiri tensionale mari.

Se cunosc răspunsurile exagerate date de catecolamine după administrarea de blocante ganglionare. În toate cazurile (fig. 2.15) în care *PA* a ajuns la valori de 20 mm Hg administrările de noradrenalină au condus, după 140 minute de la şocare, la creşteri ale *PA* pînă la 140-170 mm Hg. După administrarea Hexametoniului *PA* a scăzut în medie cu 25-35 mm Hg, indiferent dacă drogul a fost administrat imediat după şocare sau cînd valorile *PA* erau în jur de 70 mm Hg (fig. 2.16).

Faţă de animalele-martor, care au exitat în medie după 130 minute, animalele protejate cu Hexametoniu au supravieţuit în medie cu 140 minute mai mult ($p < 0{,}001$). Trei cîini au fost sacrificaţi după 4 ore de la şocare, prezentînd încă valori ale *PA* în jur de 60 mm Hg. Spre deosebire de cîinii din lotul-martor, care erau într-o stare de agitaţie extremă, cîinii care au primit Hexametoniu erau liniştiţi, complet areactivi faţă de excitanţii externi, cu o respiraţie regulată şi cu un ritm cardiac ce nu depăşea decît cu 10% valorile iniţiale; subliniem că administrarea ganglioblocantului s-a făcut în mod singular, fără asociere de soluţii cristaloide sau macromoleculare.



Hexametoniu 4,6 mg i.v.

Fig. 2.14. Kinograma presiunii arteriale la un animal din lotul trei cu administrări repetate de Hexametoniu.

Hexametoniu 3,6 mg — Norartrinal 0,25 mg i.v.

Fig. 2.15. Administrare de Norartrinal la 140 minute de la debutul şocului.

Hexametoniu 4,6 mg i.v.

Fig. 2.16. Readministrarea de Hexametoniu după Norartrinal.

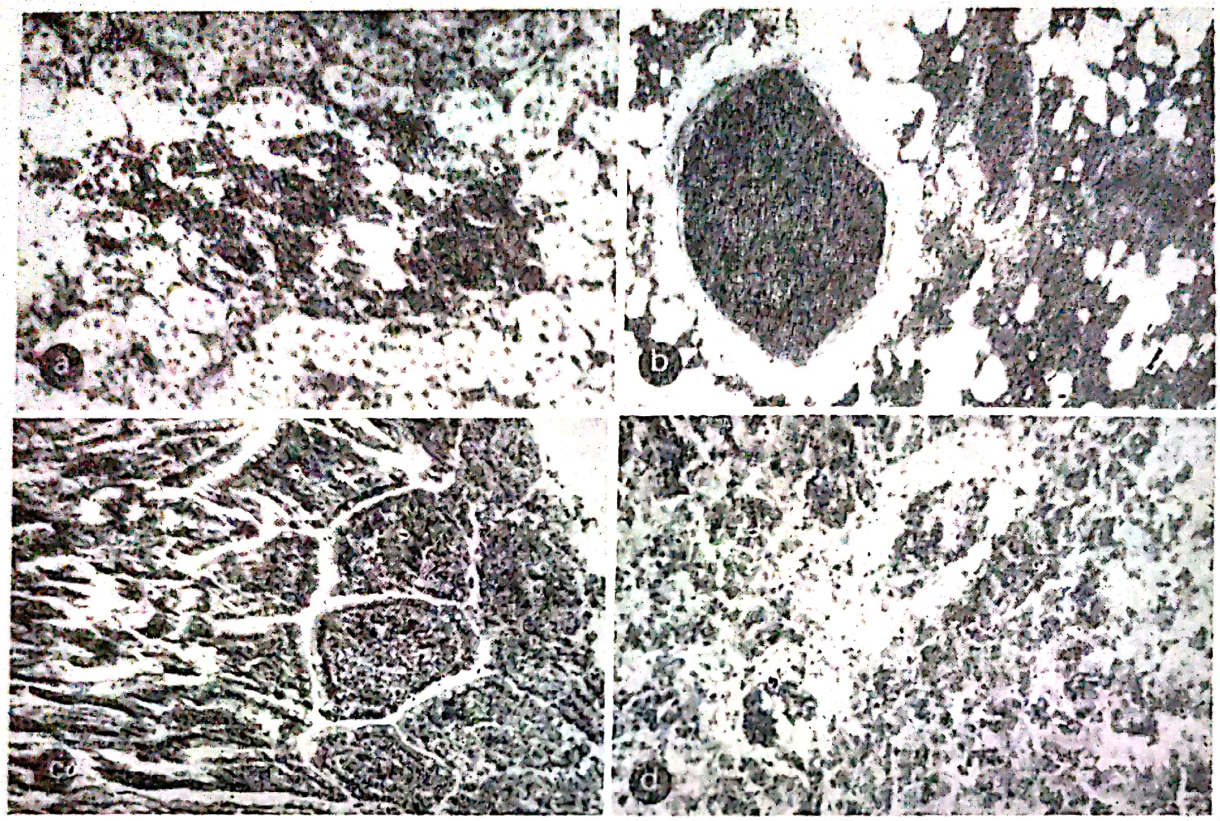


Fig. 2.17 :

a — tromboze diseminate glomerulotubulare (col. He × 80) ; *b* — tromboze masive în parenchimul pulmonar (col. HE × 160) ; *c* — stază și coagulare diseminată intracapilară în vilozitățile intestinale (col. HE × 30) ; *d* — dilatații sinusoidale interhepatocitare, cu stază și microtromboze centrolobulare (col. HE×80).

La examenul histopatologic (fig. 2.17) plămînii și rinichii animalelor martor au prezentat o intensă stază sanguină, cu dilatații vasculare și tromboze diseminate. În ficat s-au observat enorme dilatații ale capilarelor sinusale, tromboze ale venelor centrolobulare și portale. Intestinul subțire prezenta vilozități dilatate, edematiate, capilare axiale destinse de stază, cu aspecte trombotice diseminate. Animalele care au primit Hexametoniu aveau ca leziune predominantă staza sanguină, leziuni distrofice minore în ficat, de tip intumescență tulbure, fără a prezenta tabloul trombozelor vasculare.

Concluzii. La animalele protejate cu Hexametoniu evoluția șocului a fost mult mai simplă și mai lentă, iar valorile tensionale, spre deosebire de lotul-martor (care a prezentat o curbă descendentă pînă la exitus), s-au menținut în platou, chiar cu o ușoară tendință ascensională. Unele animale, la 3 ore de la șocare, aveau valori ale *PA* apropiate de cele inițiale. Am considerat că menținerea vieții animalelor protejate cu Hexametoniu s-a datorat lipsei vasoconstricției, precum și prevenirii *pooling*-ului în sectorul microcirculației splanhnice.

2.7 STUDIUL MICROCIRCULAȚIEI ÎN ȘOCUL EXPERIMENTAL CU RADIOIZOTOPUL ^{51}Cr

Pornind de la realitatea că vasoconstricția este un inel dominant în lanțul patogenic al șocului, prin

formarea consecutivă a *pooling*-ului, am încercat să demonstrăm existenţa acestui adevărat *sechestru sanguin* în microcirculaţie folosind o metodă radioizotopică. *Pooling*-ul, demonstrat indirect prin studiul fluxurilor sanguine la diferite niveluri cu ajutorul debitmetrelor electromagnetice, constituie anticamera suferinţelor organitelor intracelulare. Cercetarea noastră a demonstrat formarea teritorializată a *pooling*-ului visceral, concomitent cu diminuarea volumului sanguin circulant.

Material şi metodă. S-a utilizat un număr de 37 cîini. Şocul traumatic a fost produs fără anestezie, prin zdrobirea trenului posterior (de la articulaţia genunchiului în jos). Ca mijloace clasice de urmărire am folosit înregistrarea *PA* (prin canularea carotidei cu ajutorul manometrului *Ludwig*), a respiraţiei şi urmărirea hematocritului. Paralel s-a urmărit distribuţia teritorială a masei sanguine radioactive şi s-a determinat volemia. Atît radioactivitatea teritorială, cît şi volumul sanguin au fost determinate cu ajutorul cromatului de sodiu radioactiv (^{51}Cr), al cărui timp de înjumătăţire este de 28 zile. Radioactivitatea teritorială a fost urmărită cu aparatul *Vakutronic*, prin intermediul unui contor de scintilaţie, care a fost în prealabil ecranat cu plăci de plumb cu grosime de 10 mm, păstrînd în partea inferioară o fantă de 8 mm. Fanta contorului a fost aplicată, în diferitele etape ale evoluţiei şocului, pe aceeaşi regiune anatomică la toate animalele : *aria hepatică* (un punct în plină matitate), *aria instestinală* (un punct situat la jumătatea distanţei între apendicele xifoid şi pubis), muşchii coapsei (faţa anterioară a coapsei) şi *cordul* (spaţiul IV intercostal, pe linia axilară anterioară) (fig. 2.18).

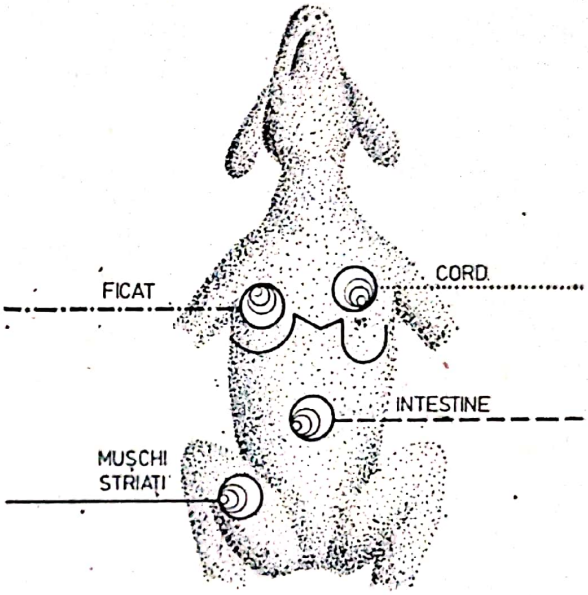


Fig. 2.18. Regiunile de înregistrare a scintilaţiilor şi simbolurile folosite în figurile 2.19, 2.20 şi 2.23—2.31.

Marcarea hematiilor s-a făcut cu ^{51}Cr, 35 μC pe kg corp, introdus în circulaţia sistemică prin intermediul unui cateter plasat în vena cavă. După 15 minute, timp necesar pentru omogenizare, s-a măsurat radioactivitatea în regiunile descrise. Cu valorile înregistrate s-a alcătuit o diagramă, în care pe abscisă s-a trecut timpul în minute, iar pe ordonată, radioactivitatea în impulsuri pe minut.

Pentru determinarea volumului sangiun total circulant, ca şi a volumelor eritrocitar şi plasmatic, animalului i s-au recoltat din vena jugulară 30 ml sînge, în care s-a introdus cromat de sodiu radioactiv (30 μC pe kg corp) ; sîngele a fost

apoi păstrat la termostat timp de 20 minute. După aceasta, sîngele a fost repartizat în 5 eprubete şi centrifugat timp de 15 minute (3 000 de turaţii); plasma supernatantă a fost apoi înlocuită cu ser fiziologic. Pentru evitarea centrifugărilor repetate am redus cromul hexavalent la crom trivalent cu ajutorul acidului ascorbic. Prin intermediul canulei din cavă s-au introdus 5 ml sînge din cantitatea de 30 ml de sînge marcat. După 15 minute, timp necesar omogenizării hematiilor marcate cu sîngele circulant, s-au recoltat 1 ml de sînge pentru numărătoarea impulsurilor şi 1 ml pentru hematocrit. După ce s-a provocat şocul traumatic, în funcţie de valorile tensionale constatate, s-a recoltat cîte 1 ml pentru determinarea radioactivităţii restante; apoi s-au administrat 5 ml de sînge radioactiv. După 10 minute s-a efectuat o nouă recoltare şi numărătoare. Această operaţie a fost apoi repetată în cursul evoluţiei dinamice a şocului pînă la exitusul animalului. Pentru stabilirea valorilor volumului sanguin am calculat dispersia de la valorile medii, din care am stabilit abaterea-standard [28, 31].

Atît măsurarea radioactivităţii teritoriale, cît şi prelevarea eşantioanelor pentru determinarea volumului sanguin circuant s-au făcut în paralel.

Fiecare cîine a fost propriul său martor prin măsurătorile care s-au executat înainte de şocare. După 4-5 ore de la şocare sau după exitus s-au recoltat, pentru examene histopatologice, fragmente de ficat, intestin subţire, intestin gros, splină, rinichi, plămîn.

Rezultate şi discuţii. Dinamica radioactivităţii teritoriale în cursul

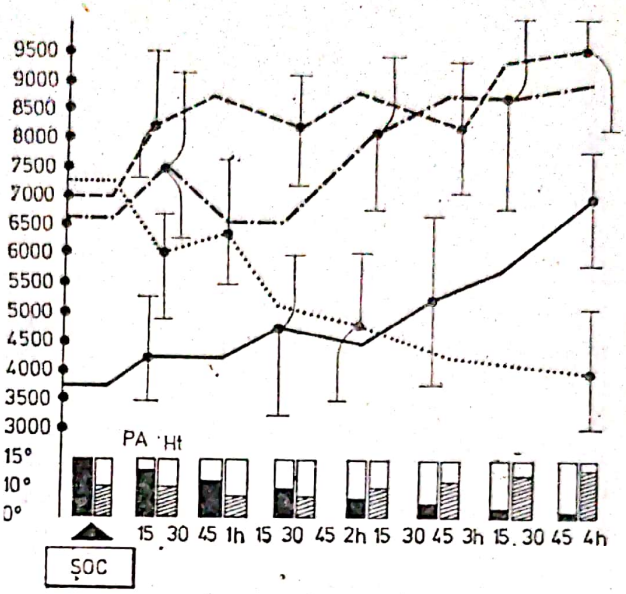


Fig. 2.19. Mediile numărului impulsurilor înregistrate în cele patru regiuni la întregul lot de animale.

evoluţiei şocului traumatic arată creşteri constante a numărului de impulsuri la nivelul viscerelor abdominale, creşteri variind între 14 şi 141% faţă de valorile iniţiale, înregistrate înainte de şocare ($p < < 0{,}001$). În acelaşi timp, numărul de impulsuri la nivelul cordului a indicat scăderi cu 30-60% a acestora faţă de valorile iniţiale ($p < 0{,}001$) (fig. 2.19).

Totodată am constatat că imediat după şocare radioactivitatea a crescut progresiv, paralel cu evoluţia şocului (evidenţiată prin scăderea *PA*). Creşterea valorilor radioactivităţii în viscere şi în muşchi, cît şi scăderea radioactivităţii la nivelul cordului sînt mai accentuate în primele 1-2 ore de la şocare.

Valorile medii (fig. 2.20), pentru întregul lot de animale, arată o creştere a radioactivităţii în aria intestinală cu 25% după prima oră, cu 48% după două ore, pentru ca peste

Scanned with OKEN Scanner

încă două ore să crească numai pînă la 50% faţă de valorile iniţiale ($p < 0{,}001$).

La nivelul ficatului creşterea după prima oră este de numai 5%, dar după două ore, de 23%, ajungînd la 37% după patru ore ($p < 0{,}01$).

Radioactivitatea la nivelul muşchilor coapsei creşte cu 20% după prima oră, cu 41% după două ore, pentru ca ulterior, pînă la patru ore de la şocare, creşterea radioactivităţii să înceteze, înregistrînd chiar o uşoară scădere ($p < 0{,}001$).

La nivelul cordului, după prima oră, scăderea radioactivităţii este de 35%, valorile maxime ale scăderii fiind la două ore (50%); apoi, în următoarele ore numărul de impulsuri creşte lent ($p < 0{,}001$).

Determinarea volumului sanguin circulant, precum şi a volumului eritrocitelor şi a celui plasmatic, coroborate cu hematocritul, au ilustrat scăderea treptată a volumului

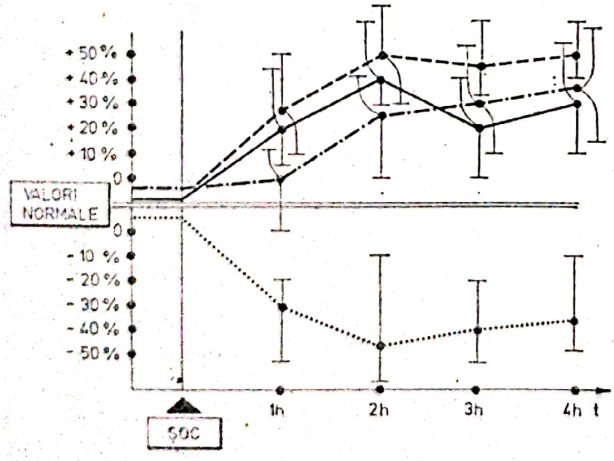


Fig. 2.20. Variaţia procentuală a valorilor impulsurilor pentru întregul lot de animale.

sîngelui circulant (fig. 2.21). S-a constatat că după o oră de la şocare volumul sanguin total a scăzut în medie cu 50% din valoarea iniţială, producîndu-se şi o inversare a raportului hematocritului în favoarea eritrocitelor, raport care în faza şocului ireversibil ajunge la 80% ($p < 0{,}001$).

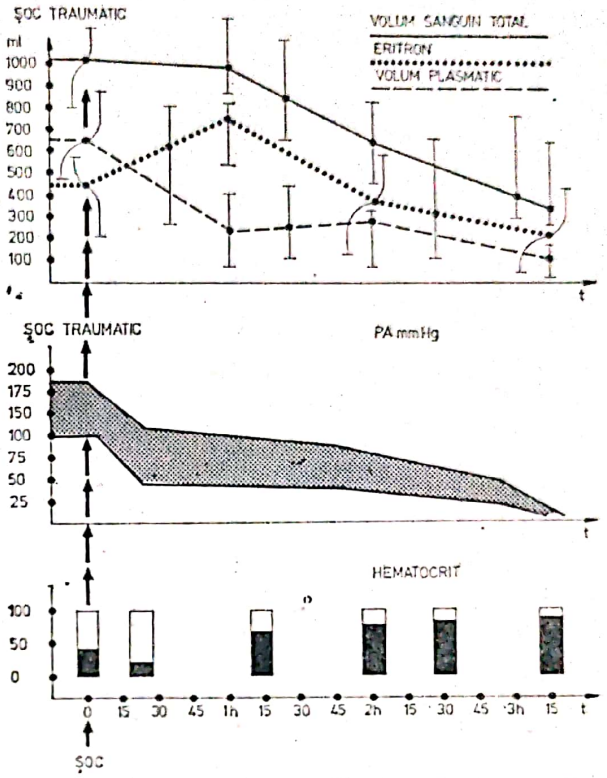


Fig. 2.21. Variaţia mediilor valorilor volumelor sanguine, presiunii arteriale şi a hematocritului la întregul lot de animale.

În tabelul 2.1 sînt prezentate valorile volumelor sanguine globale, precum şi ale volumelor eritrocitar şi plasmatic înregistrate la un număr de 6 cîini şocaţi. Volumul sanguin total circulant scade după 3 ore în medie la 40% din valoarea iniţială, volumul eritrocitar se reduce la 50%, iar volumul plasmatic la 20—50%, corespunzînd unui hematocrit de 75%.

Radioactivitatea teritorială trădează defectul de repartiţie al masei sanguine, defect care are la origine vasoconstricţia asimetrică indusă de sindromul reacţional postagresiv imediat.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 2.1 EVALUAREA VOLUMELOR SANGUINE CU RADIOIZOTOPUL ^{51}Cr

Greutatea câinelui (în kg)	Volume sanguine înainte de şoc (ml)				Volume sanguine după şocare (ml)											
					la 60 minute				la 120 minute				la 180 minute			
	Volum total	Volum eritrocitar	Volum plasmatic	Ht (%)	Volum total	Volum eritrocitar	Volum plasmatic	Ht (%)	Volum total	Volum eritrocitar	Volum plasmatic	Ht (%)	Volum total	Volum eritrocitar	Volum plasmatic	Ht (%)
10,500	1100 +3,16	473 ±2,64	627 ±3,46	43	1028 ±4,12	776 ±3,16	250 ±3,46	65	675 ±2,44	368 ±2,64	285 ±2,23	60	404 ±2,82	263 ±2,82	141 ±2,23	75
6,200	573 ±4,12	217 ±3,60	356 ±3,31	38	500 ±3,31	187 ±2,23	313 ±2,44	39	236 ±3,16	135 ±2,82	101 ±3,31	61	80 ±2,44	56 ±2,23	24 ±2,69	81
8,400	790 ±2,23	373 ±3,16	417 ±2,82	39	573 ±4,12	313 ±3,16	260 ±2,64	61	431 ±2,23	291 ±3,31	140 ±2,82	70	183 ±2,82	129 ±2,23	54 ±2,44	83
9,500	1000 ±4,15	413 ±1,62	587 ±3,14	42	940 ±3,18	675 ±2,85	265 ±4,12	61	615 ±2,84	320 ±3,24	295 ±3,18	52	420 ±3,14	230 ±2,42	190 ±2,14	55
7,100	725 ±3,15	310 ±2,40	415 ±1,82	42	600 ±2,42	280 ±4,18	320 ±2,14	47	360 ±2,14	210 ±2,54	150 ±3,08	60	200 ±4,20	130 ±1,86	70 ±2,18	65
9,200	922 ±2,13	406 ±2,90	516 ±1,82	44	816 ±3,80	480 ±2,14	336 ±4,16	59	520 ±1,76	362 ±2,25	158 ±2,64	69	336 ±2,16	236 ±1,74	100 ±3,34	70

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că în primele 60 de minute de la şoc creşterea numărului de impulsuri la nivelul ficatului este de numai 25% din valoarea creşterii impulsurilor la nivelul viscerelor din regiunea ombilicală ilustrează că în perioada iniţială ficatul participă într-o mică măsură la sechestrarea sanguină. Ulterior, după prima oră de şoc, ficatul acumulează mai mult sînge decît viscerele din regiunea periombilicală, datorită faptului că eficienţa catecolaminelor scade în mediul acid, deblocîndu-se rezervorul splanhnic.

Dacă în primele două ore de la şoc disocierea motilităţii vasculare în microcirculaţie creează condiţiile unei veritabile sechestrări sanguine, oglindite prin creşterea vertiginoasă a numărului de impulsuri, în următoarele două ore de la şoc creşterea este mai puţin evidentă, atît la nivelul intestinelor cît şi la nivelul ficatului şi al muşchilor coapsei. Concomitent se constată şi o uşoară creştere a radioactivităţii la nivelul cordului. Explicaţia acestui fapt poate fi epuizarea tonusului venular şi a sfincterului postcapilarovenular, urmată de reintrarea în circulaţia sistemică a unei părţi din volumul sanguin sechestrat în microcirculaţie.

2.8 EFICIENŢA UNOR AGENŢI FARMACODINAMICI ÎN COMBATEREA TULBURĂRILOR MICROCIRCULAŢIEI ÎN ŞOCUL EXPERIMENTAL (STUDIU EFECTUAT CU RADIOIZOTOPUL ^{51}Cr)

Este binecunoscut rolul negativ jucat în patogenia şocului de vasoconstricţia arteriovenulară imediată. Ulterior, scăderea tonicităţii arteriovasculare debutează în momentul epuizării tonusului sfincterului precapilar, în timp ce tonusul sfincterului postcapilarovenular persistă. Apare *pooling*-ul ce are ca rezultat, pe plan hemodinamic, scăderea *PA* şi a *PVC*. Sechestrul sanguin conduce la fenomenul de preluare (*taking-up*-ul) sîngelui din rezervor (în experimentul clasic al lui *Wiggers*).

Moderarea hipersimpaticotoniei iniţiale este un element care poate atenua, şi chiar opri, evoluţia ulterioară a şocului spre ireversibilitate. Agenţii farmacodinamici care determină scăderea tonusului simpatic pot acţiona fie asupra ganglionilor simpatici, fie pe porţiunile terminale ale fibrelor postganglionare sau pe receptorii adrenergici ai joncţiunilor mioneurale din organele efectoare (fig. 2.22).

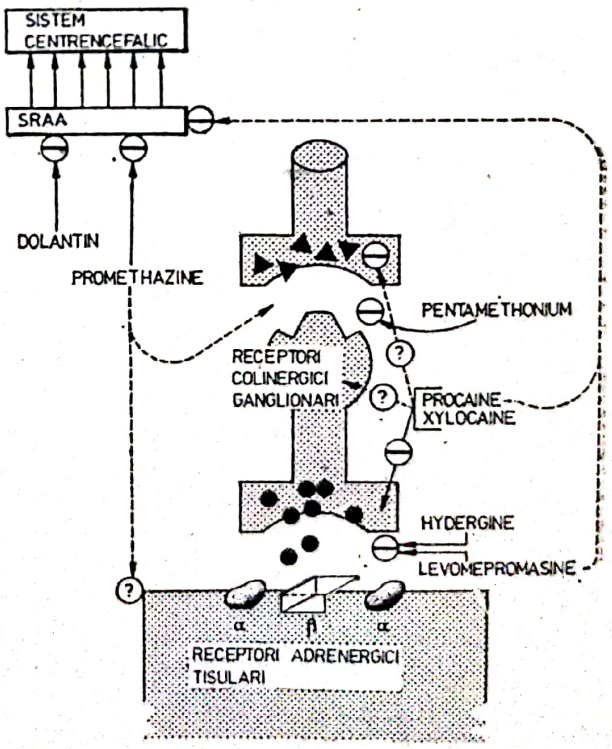


Fig. 2.22. Locurile probabile de acţiune ale drogurilor folosite în experiment.

Material și metodă. S-a urmărit eficiența unor agenți farmacodinamici simpatolitici și adrenolitici în prevenirea instalării vasoconstricției (sau în combaterea ei), folosind modelul experimental expus în subcapitolul precedent.

Această a doua etapă a studiului s-a efectuat pe un număr de 64 câini, ce au fost împărțiți în 7 loturi, pe care s-a experimentat eficiența antișoc a următoarelor droguri : *Levomepromazină* (10 animale), *pentametoniu* (8 animale), *Hydergin* (8 animale), *prometazină* (8 animale), *petidină* (8 animale), *procaină* (6 animale) și *Xilocaină* (6 animale). Lotul-martor a fost alcătuit din 10 animale.

Rezultate. După producerea șocului, la lotul-martor, în timp ce curba tensiografică a scăzut progresiv, curba care redă numărul de impulsuri a crescut proporțional la nivelul ficatului, al intestinului și al mușchilor coapsei, dar a scăzut la nivelul cordului (fig. 2.23). Determinarea volumului sanguin cu ajutorul ^{51}Cr a stabilit o scădere progresivă a *VSCE*.

Loturile tratate cu simpatodrenolitice :

Levomepromazina (Nozinanul). Efectul său periferic pe microcirculație poate fi clasat în categoria α-blocantelor. Drogul s-a administrat în cantitate de 0,5 mg/kg corp, în momentul cînd *PA* a ajuns la 110-100 mm Hg. După cum se poate observa în fig. 2.24, pînă la administrarea agentului farmacodinamic are loc o acumulare masivă de hematii în ficat, în intestin și în mușchii coapsei și o scădere proporțională a acestora la nivelul cordului. Odată cu administrarea drogului cu acțiune α-litică asupra microcirculației, sîngele sechestrat se reintegrează în circulația sistemică, cu toate că *PA* continuă să aibă valori diminuate (60-70 mm Hg). După

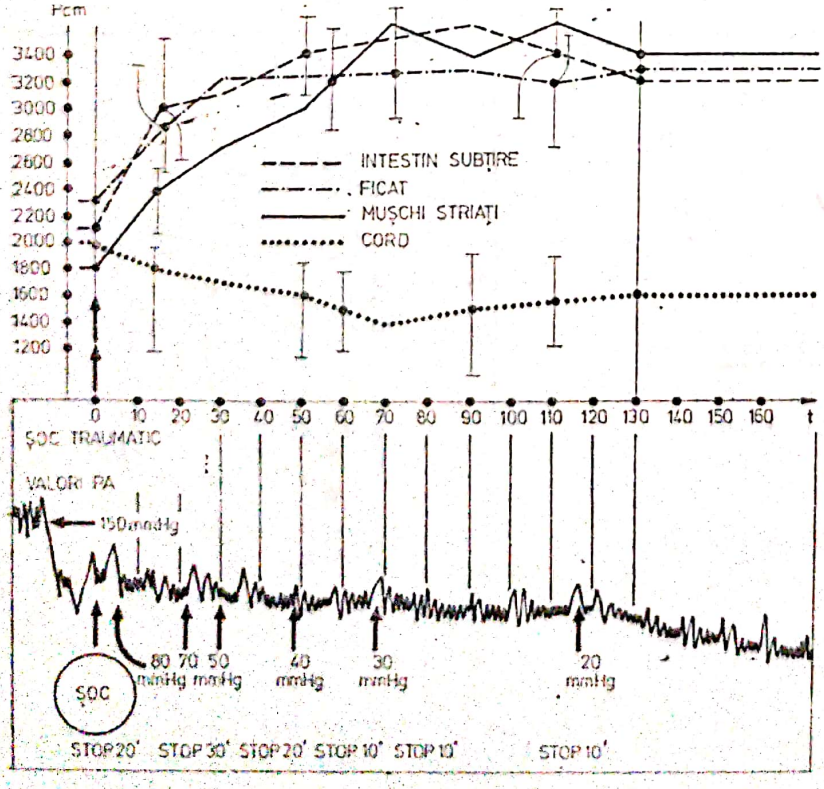


Fig. 2.23. Mediile înregistrate pentru curba numărului de impulsuri pe minut în cele patru arii viscerale urmărite (graficul de sus) suprapuse pe graficul valorilor *PA*.

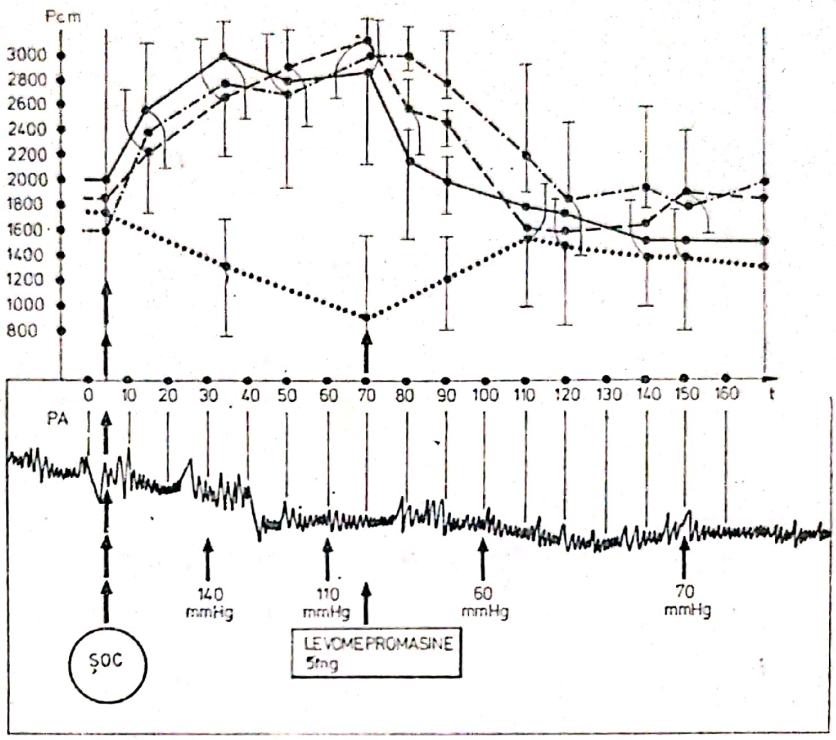


Fig. 2.24. Mediile numărului de impulsuri înregistrate după administrarea de Nozinan.

30-40 minute de la administrarea Nozinanului, valorile impulsurilor reprezintă cifre omogenizante şi apropiate de normal ; curba tensiografică are o lentă tendinţă ascensională, astfel că după 60-80 minute *PA* ajunge la valori de 90-100 mm Hg. Administrarea unei amine presoare *(noradrenalină,* 0,05 mg/kg corp), la două ore de la administrarea Nozinanului produce o creştere tensională, concomitent cu o creştere accentuată şi omogenă a numărului de impulsuri (fig. 2.25).

Pentametoniul (Pendiomidul). Ganglioplegicele suprimă şi faza medulosuprarenală a reacţiei postagresive, evitînd astfel descărcările brutale de catecolamine. Pendiomidul este un blocant electiv pentru receptorii colinergici ai membranei postsinaptice. Substanţa a fost administrată după şocare (2 mg/kg corp), în momentul cînd *PA* a atins valori cuprinse între 100 şi 110 mm Hg (fig. 2.26). După 8-10 minute de la administrare tensiografia arată cifre mai mici cu 40% faţă de valorile iniţiale ; în proiecţia splanhnică însă numărul de impulsuri a scăzut progresiv după 20-30 minute, pînă aproape de valorile iniţiale, menţionîndu-se timp de 2 ore. Curba tensională a marcat apoi o tendinţă de creştere progresivă, atingînd valori de 90-110 mm Hg. În toată această perioadă numărătoarea impulsurilor a arătat constant valori în limita normalului. Administrarea de *noradrenalină* (fig. 2.27) a produs o creştere a valorii tensionale la 200 mm Hg, fără a produce creşterea proporţională a numărului de impulsuri, fapt ce reflectă sporirea eficienţei cardiace sub acţiunea drogului (efect inotrop pozitiv). Trebuie remarcat şi faptul că administrarea după 2 ore de la şocare a noradrenalinei produce ciinilor-martori nu-

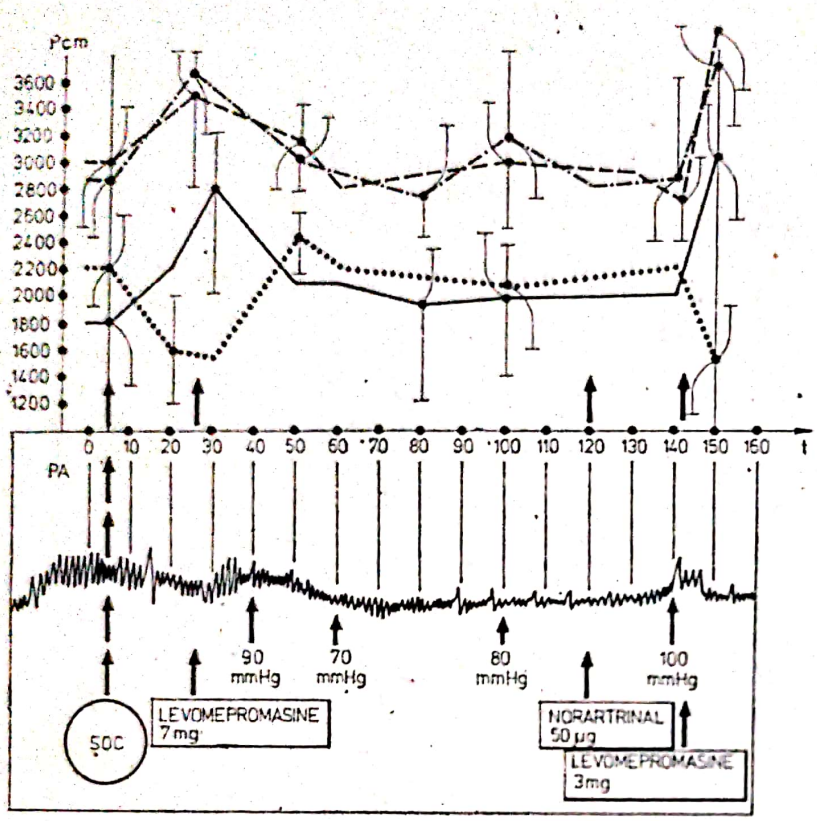


Fig. 2.25. Mediile numărului de impulsuri înregistrate după administrare de Nozinan şi Norartrinal.

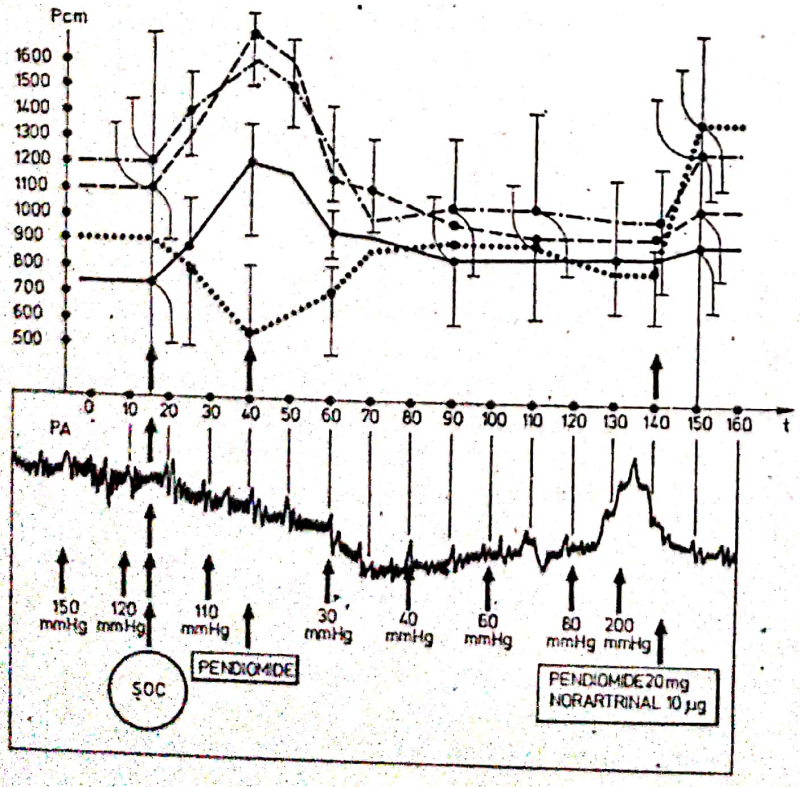


Fig. 2.26. Mediile numărului de impulsuri înregistrate după administrare de Pendiomid.

Scanned with OKEN Scanner

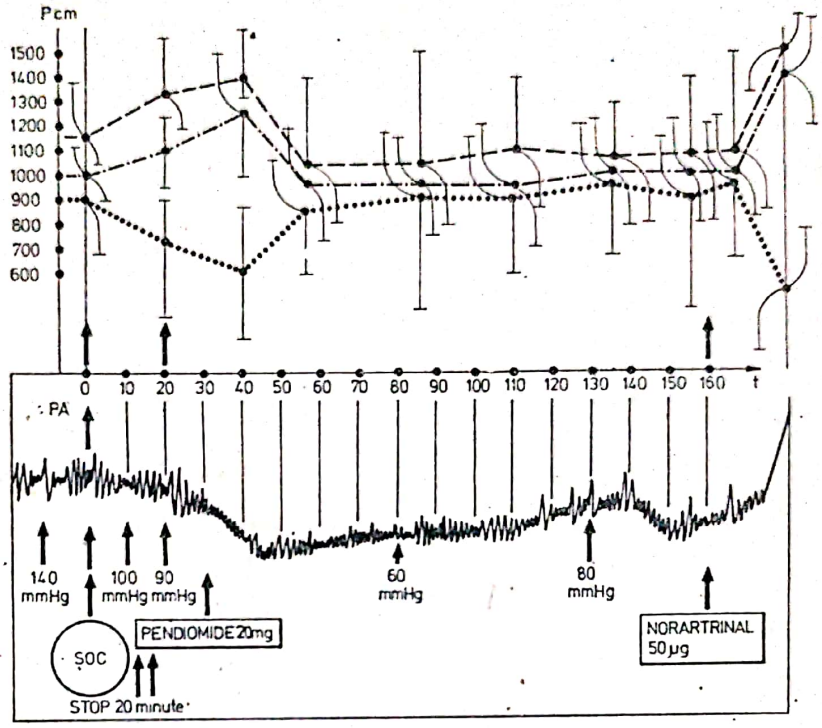


Fig. 2.27. Mediile numărului de impulsuri înregistrate după administrare de Pendiomid γ şi Norartrinal.

mai o uşoară creştere tensională şi sporirea considerabilă a numărului de impulsuri în proiecţia splanhnică, urmată de 6-10 minute de epuizare şi de moarte.

Hyderginul este un α-blocant cu efect maxim la nivelul splanhnelor (excepţie făcînd ficatul, unde au loc fenomene de congestie). Administrarea (0,1 mg la 10 kg corp) s-a făcut la *PA* de 90 mm Hg, după 35 de minute de la şocare (fig. 2.28). Introducerea drogului a fost însoţită de scăderea tensiunii cu 30 mm Hg. În decurs de două ore curba tensiografică a urcat la 100 mm Hg, iar graficul impulsurilor a indicat o scădere lentă la nivelul intestinelor, ajungînd la valorile iniţiale după 80 minute. La nivelul ficatului, după o scădere temporară, numărul de impulsuri a cerscut progresiv, fără a atinge însă valorile maxime dinaintea administrării drogului.

Prometazina (Phenerganul). S-au administrat 2 mg pe kg corp (fig. 2.29). După producerea şocului, *PA* a scăzut lent, iar numărul de impulsuri a crescut considerabil, administrarea drogului neproducînd variaţii semnificative. Curba tensiografică, precum şi înscrierea valorilor numărului de impulsuri s-au efectuat la fel ca la celelalte animale-martor.

Petidina (Dolantinul). Întrerupe sau blochează transmisia impulsurilor în sistemul talamocortical şi în *SRAA*. Drogul, 2 mg/kg corp, s-a administrat intravenos, lent, la 30 minute de la şocare, în momentul cînd *PA* a scăzut la 60 mm Hg, urmînd apoi o curbă ascensională lentă. Numărul de impulsuri nu a fost modificat de administrarea drogului, curba avînd aspectul asemănător cu aceea a animalelor-martor (fig. 2.30).

Scanned with OKEN Scanner

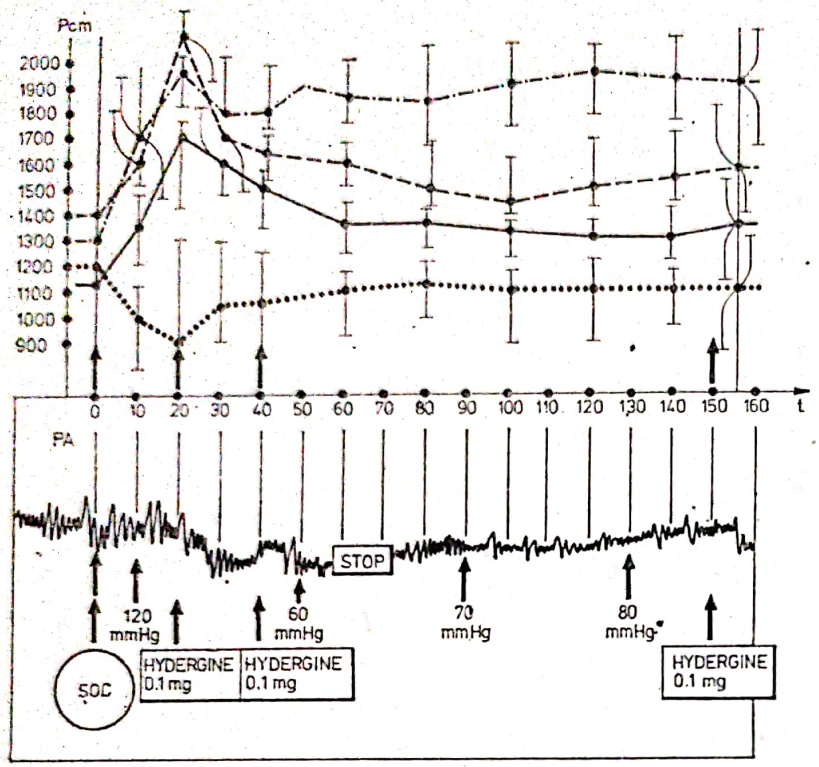


Fig. 2.28. Mediile numărului de impulsuri înregistrate după administrare de Hydergin.

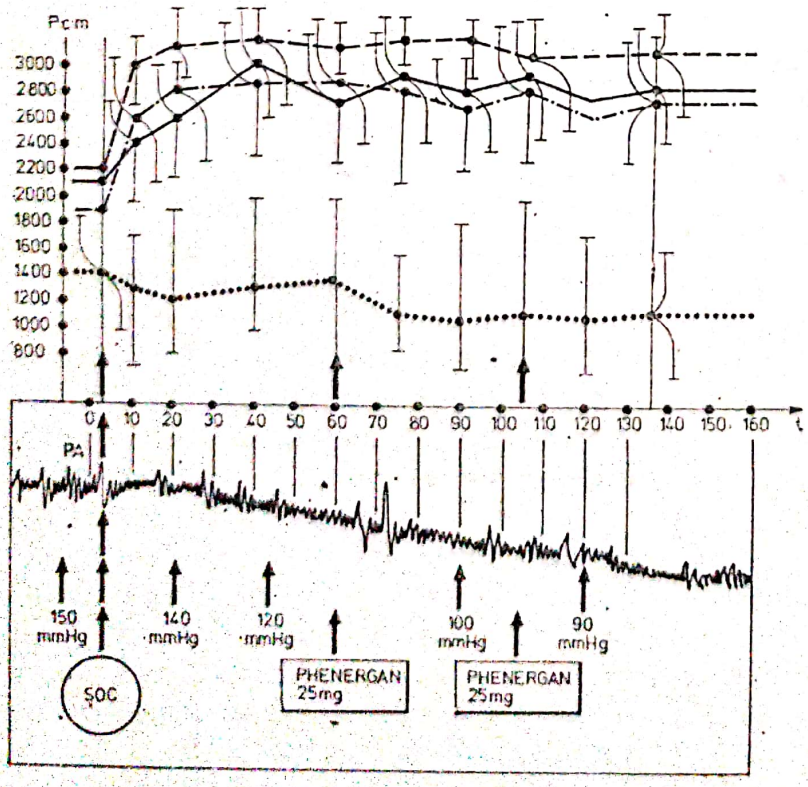


Fig. 2.29. Mediile numărului de impulsuri înregistrate după administrare de Phenergan

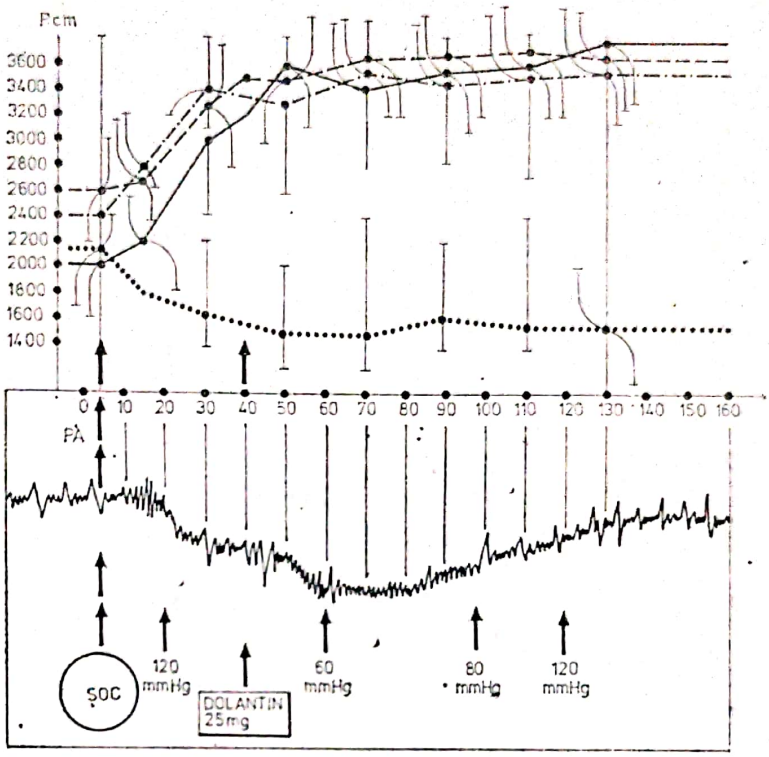


Fig. 2.30. Mediile numărului de impulsuri înregistrate după administrare de Dolantin.

Procaina. Acţiunea ganglionară a procainei se manifestă la nivelul terminaţiilor sinaptice ale axonului preganglionar. Ea deprimă transmiterea în unele sinapse centrale, în special la nivelul neuronilor de asociaţie şi al unor căi multisinaptice din măduvă şi din trunchiul cerebral. Potenţialul antişoc al procainei se datoreşte unei complexităţi de acţiuni farmacodinamice, în parte neelucidate încă (vezi 2.3). S-a administrat o soluţie 1% de procaină, 10 mg/kg corp, prin intermediul unui cateter introdus în vena cavă. Procaina s-a administrat în momentul cînd *PA* a atins valori în jur de 60-70 mm Hg (fig. 2.31). Injectarea lentă nu a dus la accentuarea hipotensiunii; valoarea *PA* a rămas constantă timp de 40 minute, după care a început să crească progresiv. Reinjectările de procaină au determinat sporirea *PA*, care a atins un maxim de 110 mm Hg, marcat pe curba tensiografică. Perioada de creştere vertiginoasă postşoc a scintilaţiilor, cînd numărul de impulsuri a depăşit 80% cifrele iniţiale, a fost urmată de revenirea la normal după 10 minute de la administrarea procainei; în continuare s-au înregistrat valori ce au oscilat în jurul cifrelor iniţiale. La nivelul cordului, după o scădere accentuată a numărului de impulsuri, consecutiv administrării procainei, s-a înregistrat revenirea la valorile normale.

Xilina (Xilocaina, Lignocaina). Administrarea a 10 mg/kg corp nu a modificat numărul de impulsuri sau valorile tensionale. Dublarea cantităţii administrate nu a produs scăderea evidentă a numărului de impulsuri la nivelul viscerelor abdominale, dar a provocat stopul cardiorespirator. După resuscitarea cardiorespiratorie starea cîinelui a evoluat însă favorabil, curba tensio-

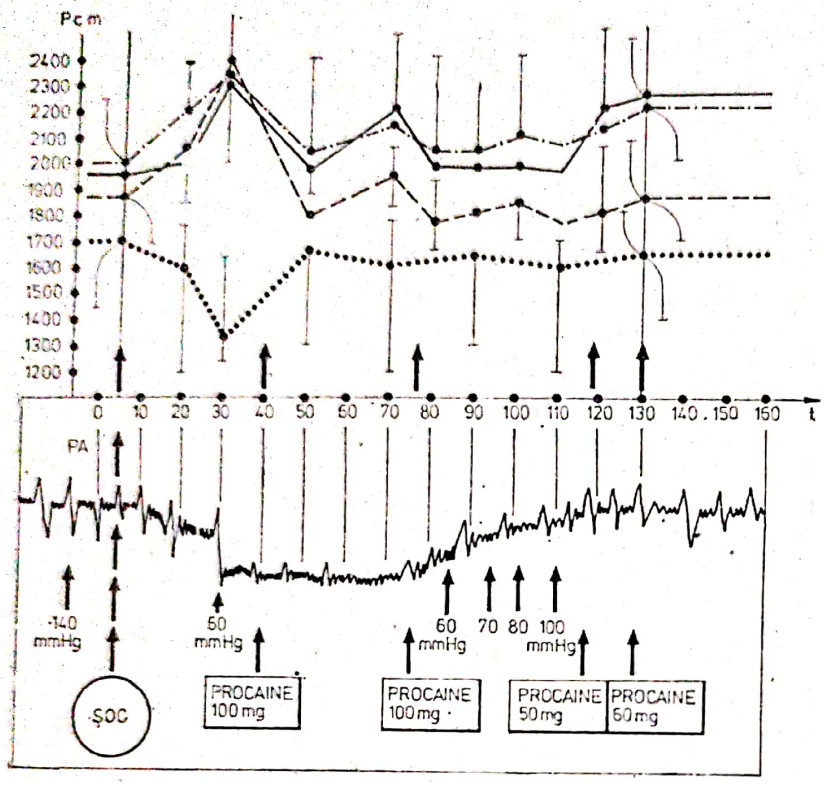


Fig. 2.31. Mediile numărului de impulsuri înregistrate după administrare de procaină.

grafică urcînd aproape de valorile normale, iar numărul de impulsuri revenind la cifrele inițiale.

Examen histopatologic. Cupele histologice ale diferitelor organe provenite de la lotul animalelor martor (șoc traumatic netratat) au evidențiat o gamă largă a intensității procesului patologic, mergînd pînă la apariția de infarcte intestinale, mezenterice, hepatice, renale (vezi 2.6 și 2.7). La lotul animalelor care au primit simpatoadrenolitice *(Nozinan, Pendiomid, procaină)*, tabloul histologic s-a caracterizat cel mult printr-o stază sanguină discretă în toate viscerele examinate. O moderată distrofie de omogenizare a protoplasmei celulare și ușoare distrofii protidice granulare s-au produs în ficat și rinichi. Cupele histologice din splină au evidențiat lipsa unei staze accentuate ; în același timp s-a remarcat o rarefiere a foliculilor limfoizi. De menționat că animalele tratate cu simpatoadrenolitice au fost sacrificate la 6-8 ore de la producerea șocului, față de 3-5 ore pentru animalele-martor.

Discuții. Supraviețuirea cîinilor din lotul-martor a fost în medie de 3-5 ore. Exitusul s-a produs ca o consecință a hipovolemiei progresive, ilustrată grafic prin scăderea *PA* pînă la zero și prin acumularea sîngelui în aria splanhnică, fapt demonstrat prin creșterea numărului de impulsuri. Scăderea *VSCE* a condus la tulburări metabolice majore și ale echilibrului coagulolitic. Prelungirea vieții animalelor tratate cu α-blocante sau cu ganglioplegice (cîinii au trăit 6—8 ore de la șoc, $p < 0{,}001$) s-a datorat menținerii circulației sistemice, dar mai ales a perfuziei microcirculației în condiții cvasinormale.

Scanned with OKEN Scanner

Dispariţia lacurilor sanguine splanhnice (ilustrată pe modelul experimental prin diminuarea marcată a numărului de impulsuri) s-a datorat indiscutabil efectului farmacodinamic al α-blocantelor. Din momentul administrării drogurilor, numărul de impulsuri a început să scadă, pentru ca după 60-90 minute să ajungă în jurul valorilor iniţiale ; dispariţia *pooling*-ului splanhnic a fost evidentă, ca dealtfel şi refacerea simultană a *VSCE*-ului, ilustrată şi prin creşterea valorilor *PA*.

Se consideră că efectul farmacodinamic în şoc al simpatoadrenoliticelor din grupa neuro şi ganglioplegicelor s-ar datora mai ales rolului lor de furnizori de electroni. Dealtfel toţi agenţii farmacodinamici cu proprietăţi evidente antişoc conţin elemente chimice reducătoare. Astfel de substanţe donatoare de electroni sînt : glucoza hipertonă, neuro şi ganglioplegicele, Rheomacrodexul, heparina, precum şi α-blocantele. În modelul experimental folosit nu s-au asociat alte medicaţii (perfuzii cu glucoză, dextrani, hidrocortizon) tocmai pentru a reliefa efectul farmacodinamic selectiv al drogurilor simpatoadrenolitice folosite.

Concluzii. Levomepromazina are proprietăţi antişoc remarcabile cînd este administrată intravenos. Deblocarea sanguină, prin anularea efectului vasoconstrictor simpatoadrenergic, temporizează instalarea fazei ireversibile a şocului.

Pentametoniul a dat rezultate foarte bune. Tendinţa de creştere tensională însoţită de scăderea numărului de impulsuri la nivelul splanhnelor atestă eficienţa indiscutabilă antişoc a acestui ganglioplegic.

Hyderginul are un efect evident la nivelul intestinului, dar neconcludent la nivelul ficatului, unde, datorită congestiei pe care o provoacă, produce sechestrare sanguină variabilă.

Prometazina are un efect îndoielnic ; noi nu i-am putut evidenţia efectul antişoc în limita parametrilor cercetaţi.

Petidinele (Dolantinul) nu au determinat ameliorarea circulaţiei, iar înregistrarea grafică a numărului de impulsuri s-a suprapus aceleia de la animalele-martor.

Procaina. Creşterea tensională după administrarea lentă a procainei, ca şi dispariţia vasoconstricţiei splanhnice, reflectată prin revenirea la normal a numărului de impulsuri, atestă valoarea antişoc a acestei substanţe (vezi 2.3).

Xilocaina are proprietăţi antişoc numai dacă este administrată în doze toxice.

2.9 DINAMICA VISCERALĂ A PARAMETRILOR ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC ÎN ŞOCUL TRAUMATIC

Studiul a urmărit să determine modificările parametrilor echilibrului acidobazic din sîngele venos în pediculi viscerali separaţi (sistemul port, venele suprahepatice şi vena renală), comparativ cu stabilirea corelaţiei dintre modificările aceloraşi parametri în sîngele arterial şi venos din circulaţia sistemică (artera şi vena femurală). De asemenea el a avut ca scop stabilirea co-

Scanned with OKEN Scanner

relaţiei între parametrii clasici ai stării de şoc şi cei ai echilibrului acidobazic.

Material şi metodă. Experienţele s-au efectuat pe un număr de 15 cîini. La 5 dintre cei 15 cîini s-au determinat, pe lîngă parametrii echilibrului acidobazic, acizii organici şi presiunea parţială a bioxidului de carbon. Modelul de şoc a fost similar celui folosit în experienţele descrise în 2.6 şi 2.7.

Pentru determinarea echilibrului acidobazic s-au recoltat probe de sînge la 3 momente din dinamica şocului, în seringi cu capacitatea de 1 ml, heparinate în prealabil. Proba iniţială s-a recoltat imediat după laparotomie, constituind proba-martor pentru fiecare animal. Proba a doua a fost recoltată în momentul cînd *PA* a ajuns la 60-70 mm Hg, *PVC* la 3 cm apă şi diureza s-a oprit. Proba a treia a fost recoltată cînd *PA* a ajuns la 40 mm Hg, iar *PVC* la 1-2 cm apă.

Sursele de recoltare au fost: *artera femurală, vena femurală, venele suprahepatice, vena mezenterică, vena splenică, vena renală* (fig. 2.32).

Parametrii echilibrului acidobazic urmăriţi au fost:

pH_a, pH-ul actual;

SB, bicarbonatul plasmatic *(Standard Bicarbonate)*;

BB, bazele tampon *(Buffer Bases)*;

BE, excesul de baze *(Base Exces)*;

PCO_2, presiunea parţială a bioxidului de carbon;

AB, bicarbonatul actual *(Actual Bicarbonate)*;

$CO_{2\,total}$, bioxidul de carbon total.

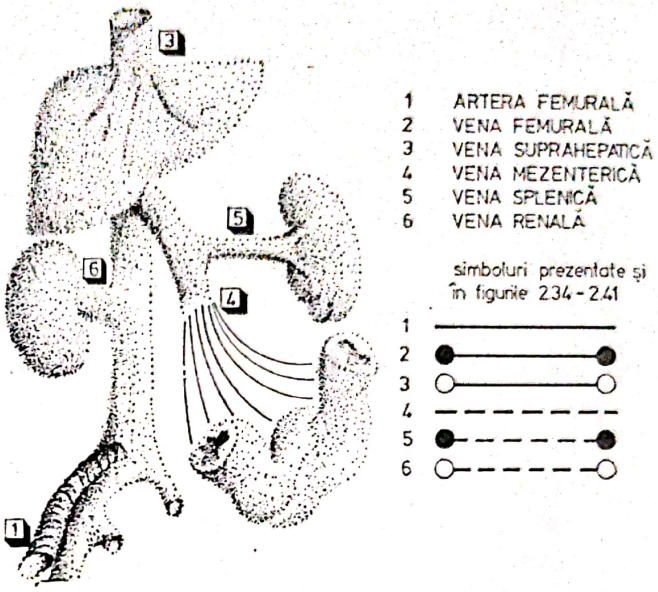


Fig. 2.32. Locurile de recoltare şi simbolurile folosite pentru pediculii vasculari cercetaţi.

Pentru determinarea constantelor echilibrului acidobazic am folosit nomograma lui *Andersen* şi *Engel* (fig. 2.33).

Au fost determinaţi acidul lactic (prin metoda *Barker-Sumerson*) şi acidul piruvic (prin metoda *Friedman*) în două probe de sînge venos şi arterial sistemic, la începutul experienţei (proba-martor) şi după 60-90 minute de menţinere a stării de şoc la *PA* de 30-40 mm Hg. Ionograma plasmatică a fost determinată în două probe de sînge venos sistemic, recoltate în condiţiile arătate mai sus.

Presiunea parţială a oxigenului a fost determinată folosind sîngele sistemic (arterial şi venos), sîngele venos din venele suprahepatice, mezenterică, splenică şi renală.

Rezultatele obţinute pot fi rezumate astfel:

(i) valorile medii ale echilibrului acidobazic (pH_a, *SB, BB, BE*, PCO_2, *AB* şi $CO_{2\,total}$) determinate în pedi-

Scanned with OKEN Scanner

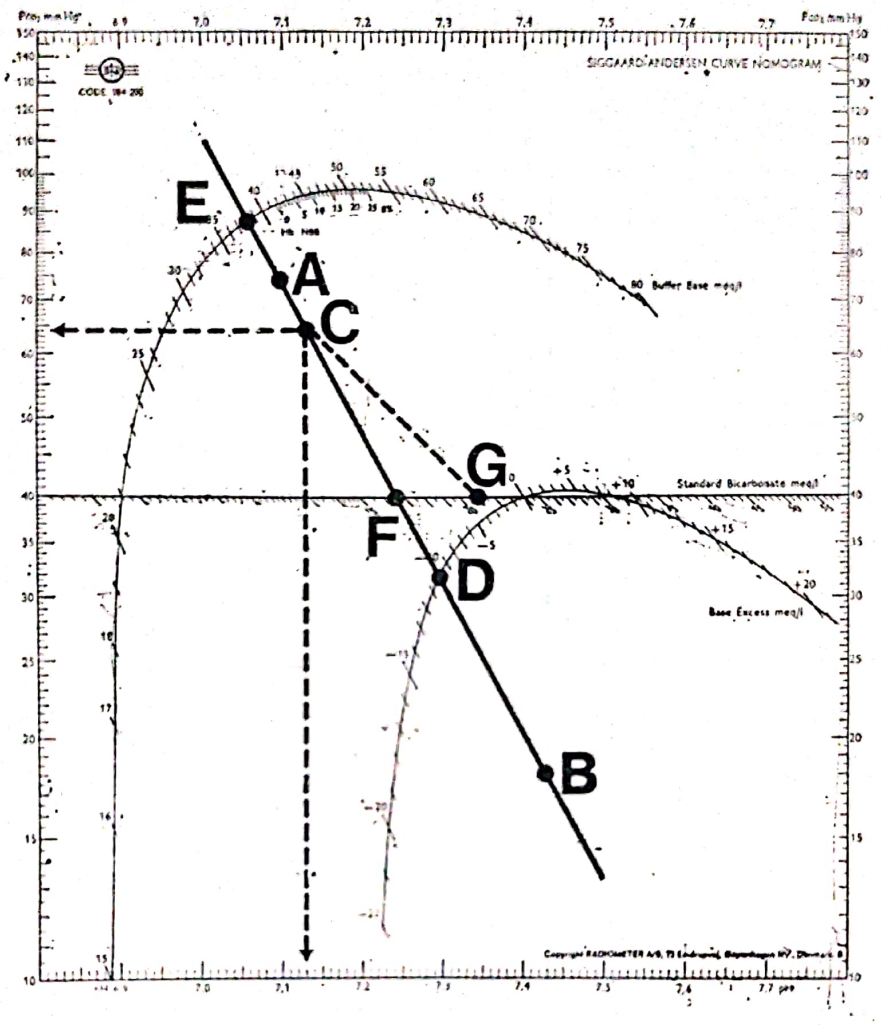


Fig. 2.33. Utilizarea nomogramei: punctele *A* şi *B* reprezintă valorile *p*H-ului după echilibrarea sîngelui recoltat cu un amestec de gaze care conţine un procentaj de CO_2; punctul *C* marchează proiecţia pe dreapta *AB* a *p*H-ului actual şi permite citirea pe verticală a PCO_2; punctul de intersecţie *D* permite citirea *BE*; punctul de intersecţie *E* dă valoarea *BB*; punctul de intersecţie *F* oferă valoarea *SB*; punctul *G* permite citirea bicarbonaţilor actuali în plasmă (în exemplul luat valorile unei stări de acidoză mixtă).

culii viscerali cercetaţi sînt indicate în tabelul 2.2 şi fig. 2.34;

(ii) valorile medii ale constantelor volemice şi ale acidului lactic, acidului piruvic şi sodiului plasmatic sînt indicate în fig. 2.35;

(iii) valorile medii ale ionogramei serice se referă numai la sodiu (vezi fig. 2.35), întrucît potasiul şi calciul nu au prezentat modificări semnificative;

(iv) valorile PO_2 în probele de sînge studiate nu au fost semnificative.

Corelaţiile dintre diferiţii parametri ai echilibrului acidobazic în sîngele teritoriului port şi unii parametri ai şocului sînt prezentate astfel:

(i) corelaţia dintre valorile medii al pH_a-ului din sîngele venelor suprahepatice, mezenterică şi splenică, pe de o parte, şi ale acidului lactic şi hematocritului din vena femurală, pe de altă parte, sînt indicate în fig. 2.36;

(ii) corelaţia valorilor medii ale PCO_2 şi *BB* în sîngele venelor suprahepatice, mezenterică şi splenică sînt indicate în fig. 2.37;

(iii) corelaţia valorilor medii ale PCO_2 şi *BB* în sîngele venelor mezenterică şi splenică, pe de o parte, şi acidul lactic şi hematocritul din

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 2.2 MEDIILE PARAMETRILOR ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC DETERMINATE PRIN TRIPLĂ RECOLTARE ÎN DINAMICA STĂRII DE ŞOC

	Valori *PA* mm Hg	Sînge arterial	Venă femurală	Vene supraliepatice	Venă mezenterică	Venă splenică	Venă renală
pH	130	7,278	7,213	7,221	7,211	7,208	7,262
	70	7,240	7,164	7,173	7,161	7,153	7,214
	40	7,082	6,962	6,990	7,003	6,992	6,983
SB	130	19,223	16,896	17,300	17,415	15,685	18,750
	70	15,915	14,500	16,308	14,431	15,531	16,085
	40	13,054	11,654	11,285	12,200	11,169	11,692
BB	130	45,446	42,000	43,769	39,038	42,523	43,735
	70	40,900	35,692	38,154	35,938	36,346	40,362
	40	32,258	28,485	30,346	28,577	28,323	29,223
BE	130	— 6,962	— 8,923	— 9,708	— 8,500	— 9,662	— 7,285
	70	—11,135	—12,769	—12,331	—13,446	—12,985	—11,385
	40	—16,423	—17,817	—18,315	—18,085	—19,562	—17,754
PCO_2	130	46,462	52,692	51,846	50,269	50,231	48,462
	70	45,577	56,962	51,923	51,192	53,385	50,692
	40	54,423	63,192	53,923	55,154	55,154	63,077
AB	130	20,935	20,996	20,738	19,223	19,523	20,423
	70	17,708	17,469	17,238	16,392	17,254	18,154
	40	14,823	14,046	13,404	13,269	12,954	14,277
CO_2 total	130	22,019	22,008	22,224	20,578	21,443	21,762
	70	18,732	18,424	18,405	17,240	18,155	19,182
	40	44,123	15,209	14,120	14,368	14,184	15,427

vena femurală, pe de altă parte, sînt date în fig. 2.38 ;

(iv) corelaţia valorilor medii ale PCO_2 şi *BB* din sîngele venei femurale este indicată în fig. 2.39.

Corelaţia dintre diferiţii parametri ai echilibrului acidobazic, hematocritului şi acidului lactic în sîngele arterei femurale şi venelor — femurală şi renală — sînt prezentate astfel :

(i) corelaţia dintre valorile medii ale pH_a -lui din sîngele arterei femurale, venei femurale şi venei renale ca şi valorile medii ale acidului lactic şi hematocritului în sîngele venos periferic este indicată în fig. 2.40 ;

(ii) corelaţia dintre valorile medii ale PCO_2 şi *BB* din sîngele arterei femurale, venei femurale şi venei renale şi valorile medii ale acidului lactic şi hematocritului în sîngele venos periferic sînt date în fig. 2.41.

Discuţii. Valorile absolute şi medii ale tuturor parametrilor studiaţi arată o stare de *acidoză mixtă, predominant metabolică* în sîngele din toate teritoriile. Factorul metabolic are o pondere mult mai mare decît cel respirator în producerea stării de acidoză.

Scanned with OKEN Scanner

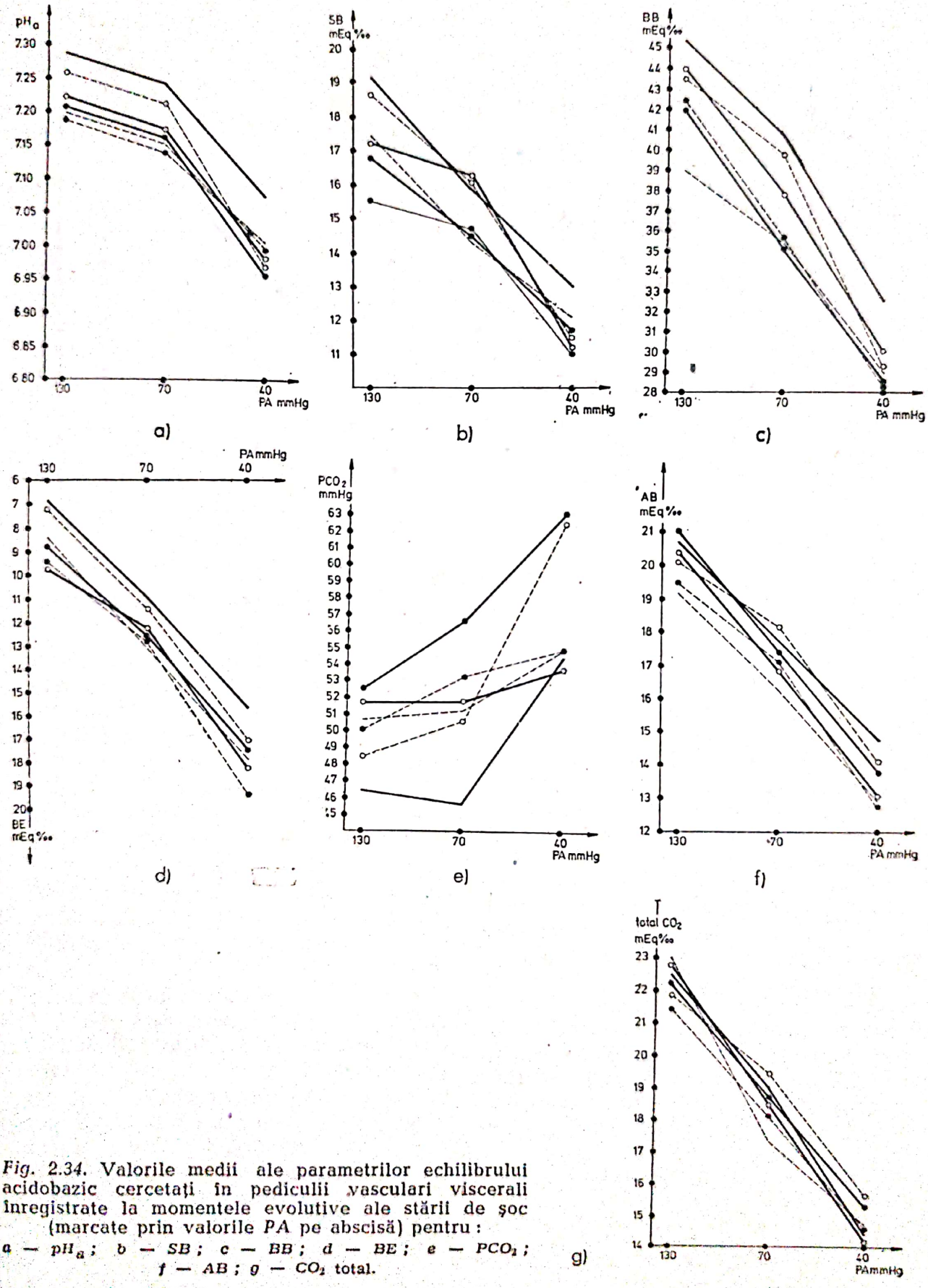


Fig. 2.34. Valorile medii ale parametrilor echilibrului acidobazic cercetaţi în pediculii vasculari viscerali înregistrate la momentele evolutive ale stării de şoc (marcate prin valorile *PA* pe abscisă) pentru :

a — pH_a ; *b* — *SB* ; *c* — *BB* ; *d* — *BE* ; *e* — PCO_2 ; *f* — *AB* ; *g* — CO_2 total.

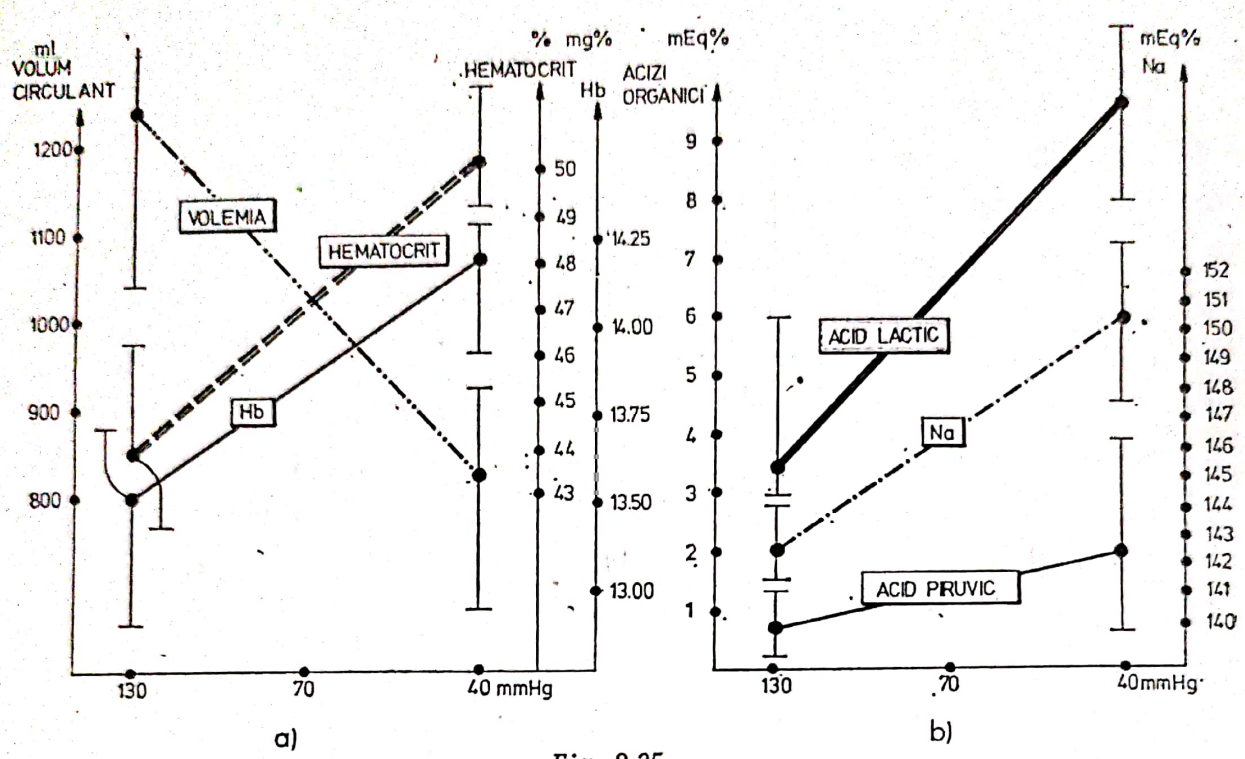


Fig. 2.35 :

a — Valorile medii ale constantelor volemice şi *b* — biochimice, determinate în dinamica şocului.

Valorile pH_a-ului s-au menţinut semnificativ mai crescute — după cum era de aşteptat — în sîngele arterial, iar cele mai scăzute, în sîngele venei femurale. Demn de remarcat este însă faptul că *valorile pH-ului în sîngele venei renale sînt iniţial foarte apropiate de valorile sîngelui arterial şi mult distanţate de valorile găsite în sîngele celorlalte vene studiate* ($p<0,001$). Aceasta confirmă încă o dată rolul rinichiului în menţinerea homeostaziei acidobazice, rol care încetează odată cu dispariţia diurezei. La valorile *PA* sub 60-70 mm/Hg *p*H-ul sîngelui din vena renală se distanţează de valorile sîngelui arterial, apropiindu-se semnificativ de valorile sîngelui venei femurale ($p<0,001$).

Bicarbonaţii plasmatici scad pe măsură ce starea de şoc se agravează, atingînd 11-12 mEq% înainte de deces. De remarcat este faptul că la valori ale *PA* de 60-70 mm Hg bicarbonaţii-standard din sîngele arterial şi din venele renală şi suprahepatică au valori sensibil asemănătoare, care sînt cu 2-3 mEq mai mari decît valorile din sîngele teritoriului port şi periferic. Aceste rezultate pot fi explicate prin reţinerea ionului bicarbonat la nivelul rinichiului şi prin rolul celulei hepatice în metabolizarea acidului lactic.

Bazele-tampon au o dinamică asemănătoare cu a bicarbonaţilor-standard, datorită probabil modificărilor concentraţiei ionului bicarbonat care intră în componenţa lor.

Bazele în exces (sau deficitul de baze) au o dinamică asemănătoare cu ceilalţi parametri metabolici *(SB* şi *BB)* ai echilibrului acidobazic, pentru aceleaşi considerente.

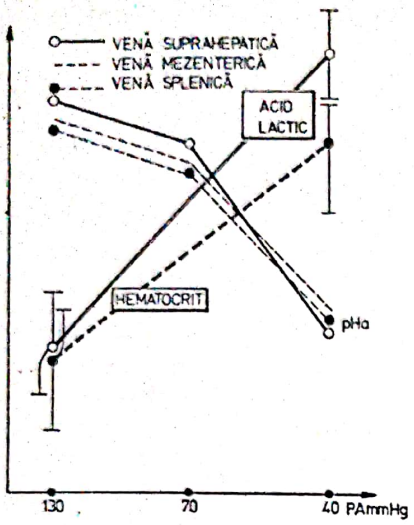


Fig. 2.36. Rolul de tampon al ficatului se manifestă printr-o vizibilă „încrucişare" a valorilor pH_a.

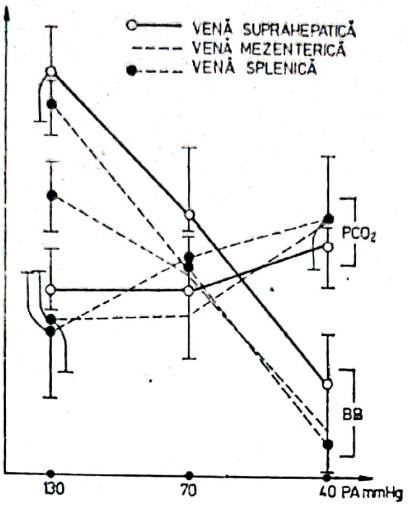


Fig. 2.37. Se remarcă o „încrucişare" a tensiunii CO_2-ului în venele suprahepatice; tensiunea CO_2-ului este mai scăzută în ficat decît în sîngele de aport, şi în stadiile tîrzii de şoc.

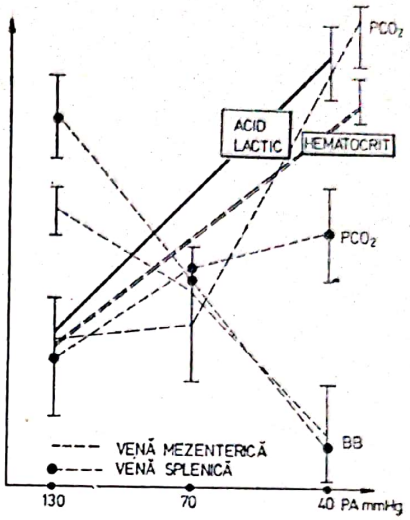


Fig. 2.38. În timp ce bazele-tampon scad omogen, producţia de CO_2 este evident mai mare în vena mezenterică decît în vena splenică.

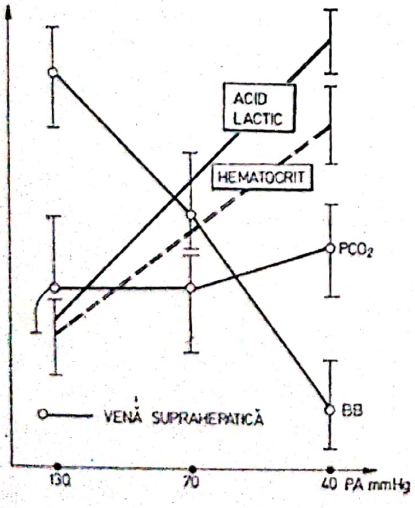


Fig. 2.39. Se remarcă o scădere abruptă a bazelor-tampon faţă de producţia mai lentă a CO_2-ului. Divergenţa dintre scăderea *BB* şi ascensiunea lactacidemiei este semnificativă.

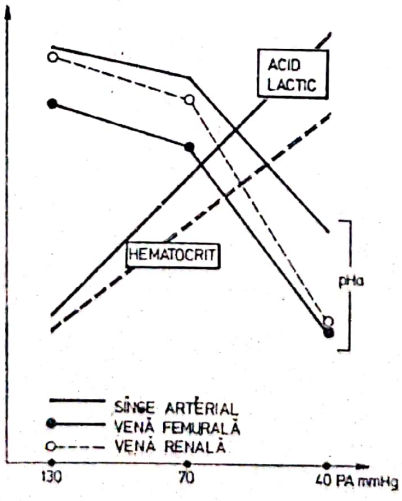


Fig. 2.40. pH_a în vena renală porneşte de la valori apropiate de pH_a arterial sistemic pentru a atinge în final zona pH_a venos sistemic.

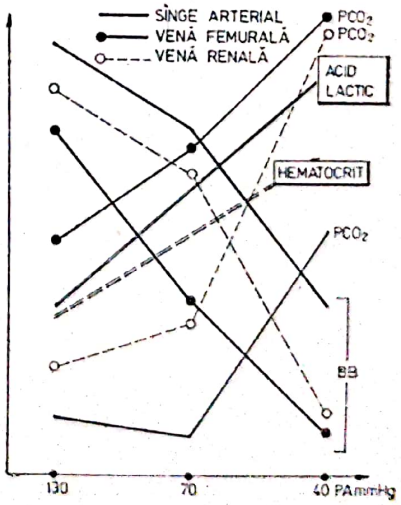


Fig. 2.41. Este semnificativă apropierea valorilor PCO_2 şi *BB* din vena renală de valorile venoase sistemice, după „închiderea" circulaţiei renale sub *PA* = 70 mm Hg.

Presiunea parţială a bioxidului de carbon creşte în toate eşantioanele de sînge, pe măsură ce starea de şoc se agravează.

De subliniat că presiunea bioxidului de carbon din sîngele arterial este identică sau uşor scăzută faţă de cea iniţială pînă în momentul cînd *PA* atinge 70 mm Hg; faptul poate fi explicat prin hiperventilaţia animalelor în această perioadă şi printr-o perfuzie pulmonară satisfăcătoare. Apoi PCO_2 creşte în toate probele de sînge venos, o comportare particulară avînd sîngele din vena renală; la o *PA* de 70 mm Hg, PCO_2 din vena renală este cu 7-8 mm Hg mai scăzută decît PCO_2 din sîngele venos periferic, fapt ce se explică probabil prin utilizarea CO_2-ului pentru sinteza de bicarbonat la nivelul celulei tubulare; la valori ale *PA* de 30-40 mm Hg, PCO_2 din sîngele venei renale este mult mai crescut, fiind aproape identic cu acela al sîngelui venos periferic. În acelaşi timp aceste valori sînt cu 10-11 mm Hg mai mari decît acelea ale sîngelui din teritoriul mezenteric, splenic şi suprahepatic; acest fapt s-ar putea explica prin încetarea funcţiei rinichiului de resinteză a bicarbonaţilor la valori ale *PA* sub 60-70 mm Hg, precum şi prin metabolismul ţesutului renal în şoc, mult mai intens decît al celorlalte organe studiate.

Bicarbonaţii actuali şi bioxidul de carbon total scad în toate eşantioanele de sînge studiat, pe măsură ce starea de şoc se accentuează şi se prelungeşte. Nu s-au constatat diferenţe, semnificative statistic, între valorile diverselor eşantioane.

Dinamica valorilor reale şi medii ale acizilor lactic şi piruvic arată o creştere a acestora în sîngele venos periferic.

Valorile reale ale ionogramei arată o creştere semnificativă a sodiului, care se explică prin hemoconcentraţia caracteristică a stării de şoc traumatic; nu s-au înregistrat modificări concludente ale potasiului şi calciului, datorită, probabil, unui grad mai accentuat de inerţie metabolică a acestor ioni.

Corelaţiile pH_a, PCO_2, CO_2 *total*. Datele noastre au evidenţiat o scădere progresivă a pH_a şi CO_2 *total*, însoţită de o creştere a PCO_2 în faza finală a stării de şoc. Cele mai divergente valori între pH_a şi CO_2 *total*, pe de o parte, şi PCO_2 pe de altă parte, s-au găsit în sîngele arterial, iar cele mai convergente, în sîngele venos periferic. Sîngele venei renale prezintă valori asemănătoare sîngelui arterial, iar valorile din sîngele sistemului port şi suprahepatic ocupă o poziţie intermediară.

Corelaţiile pH_a, PCO_2, *BE* sînt identice cu cele prezentate în paragraful precedent.

Corelaţiile dintre valorile pH_a, *ale acidului lactic şi ale hematocritului în sîngele venelor splenică, mezenterică şi suprahepatice*. Se constată o creştere progresivă a acidului lactic şi a hematocritului în sîngele periferic, însoţită de asemenea de o scădere progresivă a *p*H-ului în sîngele venelor suprahepatice, mezenterică şi splenică. Aceste valori ating un maximum de divergenţă în stadiul final al şocului, ce poate fi explicat prin hipoxia organelor în cauză şi prin hemoconcentraţie (poliglobulie relativă).

Corelaţiile PCO_2 şi *BB* în sîngele venelor mezenterică şi splenică cu acidul lactic din sîngele periferic demonstrează o creştere a PCO_2 în sîngele venelor splenică şi mezen-

Scanned with OKEN Scanner

terică însoţită de o scădere constantă a bazelor-tampon, modificări ce se accentuează pe măsura creşterii acidozei lactice şi a hemoconcentraţiei.

Corelaţiile valorilor PCO_2 şi BB în sîngele teritoriului port (venele mezenterică, splenică şi suprahepatice) arată o creştere progresivă a PCO_2 şi o scădere a bazelor-tampon. Gradul de acidoză metabolică (scăderea *BB)* şi acidoza respiratorie (creşterea PCO_2) sînt mai puţin accentuate în sîngele venelor suprahepatice, *mărturie a rolului ficatului în corecţia dezechilibrului acidobazic.* În sîngele venelor suprahepatice se constată o scădere netă a bazelor totale, scădere ce corespunde unei la fel de semnificative creşteri a acestora în sîngele periferic în stadiul final al şocului (explicată prin incapacitatea ficatului de a metaboliza acidul lactic în stadiile tardive ale şocului) ; scăderea bazelor totale poate fi corelată de asemenea cu creşterea hematocritului. Creşterea PCO_2 în sîngele venelor suprahepatice are o pondere incomparabil mai redusă decît scăderea bazelor-tampon în producerea acidozei sîngelui suprahepatic.

Corelaţiile pH_a în sîngele din artera femurală, vena femurală şi vena renală cu valorile acidului lactic şi hematocritului din sîngele venos periferic arată o scădere constantă a pH_a-ului, pe măsura creşterii acidozei lactice şi a hematocritului. Modificările cele mai pronunţate se remarcă în sîngele venos periferic şi mai puţin în sîngele arterei femurale. *Modificările de pH_a din sîngele venei renale sînt apropiate de acelea ale sîngelui arterial în faza iniţială a şocului şi de cel venos în faza terminală.*

Corelaţiile PCO_2 şi BB în sîngele arterei şi al venei femurale, precum şi valorile acidului lactic şi a hematocritului în sîngele venos periferic arată o creştere permanentă a PCO_2 şi o scădere a bazelor totale pe măsura creşterii valorilor acidozei lactice şi a hematocritului. Cele mai accentuate modificări se constată în sîngele venei femurale, iar cele mai puţin importante, în sîngele arterei femurale. Sîngele din vena renală are valori ale PCO_2 apropiate celor din sîngele arterial în faza iniţială a şocului şi din sîngele venos în faza terminală a acestuia. Modificări similare prezintă şi dinamica bazelor-tampon. Aceste constatări demonstrează încă o dată rolul rinichiului în corecţia dezechilibrului acidobazic, rol posibil numai în fazele iniţiale ale şocului (fig. 2.42).

2.10 STUDIUL EXPERIMENTAL CU TEMA „CELULA DE ŞOC"

Starea de şoc poate fi înţeleasă ca o reflectare generalizată a tulburărilor proceselor enzimatice intracelulare şi a modificărilor structurale ale organitelor subcelulare. Modificările rapide ale parametrilor *spaţiului extracelular* sînt recepţionate de *spaţiul celular* prin cîteva categorii de informaţii : scăderea PO_2-ului plasmatic, variaţiile pH-ului, osmolaritatea şi rezistivitatea, creşterea concentraţiilor plasmatice ale hormonilor glicoproteici şi sterolici ale toxinelor endo sau/şi exogene, ale hetero sau/şi autoanticorpilor etc.

O parte din informaţii aparţin sindromului lezional, altele sindromului reacţional ; acestea din urmă conţin mesajele integrate neuroendocrin pentru lupta diferen-

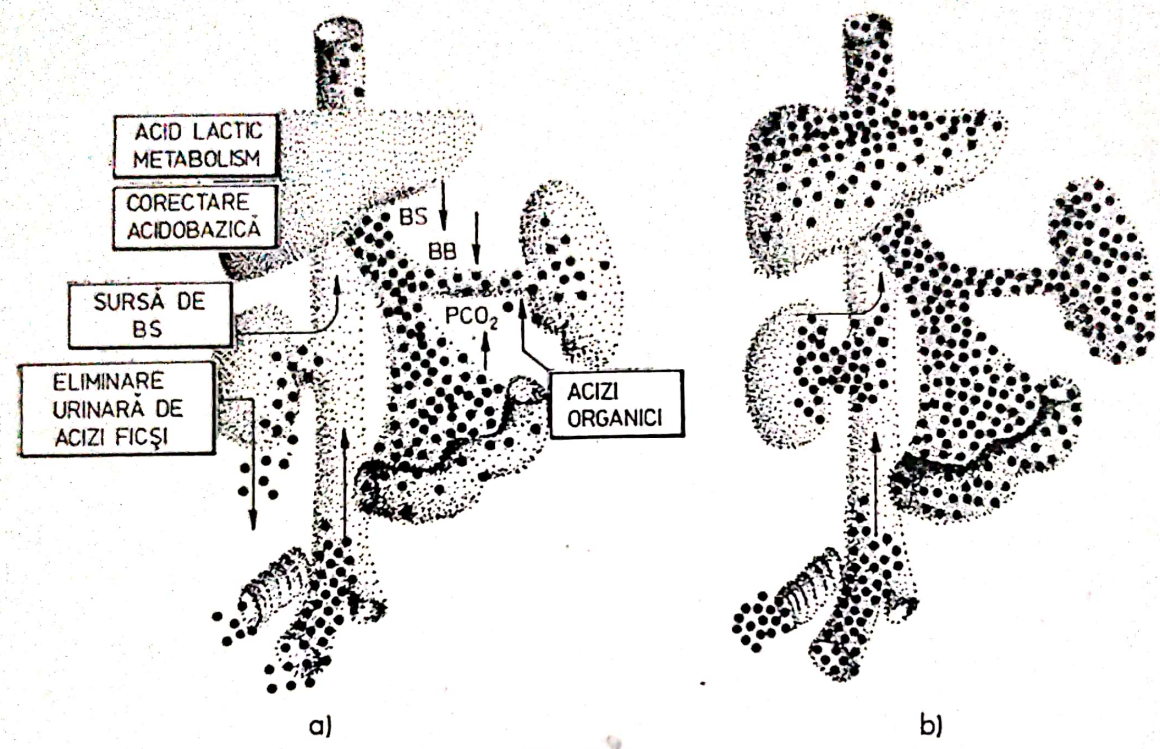


Fig. 2.42 :

a — rolul iniţial al ficatului şi rinichiului în menţinerea echilibrului acidobazic ; *b* — după stoparea irigaţiei renale acest rol este pierdut. De asemenea şi *p*H-ul sîngelui care părăseşte ficatul în stadiul de şoc tardiv este asemănător cu *p*H-ul sîngelui portal şi cel al venei femurale.

ţiată a întregului organism. Celula se află în faţa unei solicitări de mare intensitate, fiind obligată să-şi reajusteze, cu o brutalitate care adesea generează haosul, subsistemele sale funcţionale. De cele mai multe ori lupta sa endogenă este insuficientă şi trebuie să intervină ajutorul terapeutic exogen. O intervenţie terapeutică oportună şi corectă presupune însă o înţelegere perfectă a complexităţii evenimentelor ce au loc la nivelul *celulei de şoc*.

Este sigur că fiecare celulă din organism participă în mod inegal la efortul energetic de anihilare a dezordinilor provocate de şoc şi tot atît de sigur este că o celulă nu acţionează în mod izolat. Există teritorii celulare, cu un „echipament" genetic şi enzimatic de alertă, de intervenţie imediată, care asigură fie *cibernetica*, fie *energetica* sindromului reacţional, dar există şi teritorii celulare de rezervă, cu o mobilizare greoaie sau nulă în faţa unei situaţii acute, cum este starea de şoc. În plus, celulele nu acţionează prin aglomerare întîmplătoare, ci printr-o ierarhizare ordonată pe sisteme de reglaj, care asigură viaţa la nivelul organismului ca un întreg. De aceea termenul *celulă* de şoc este folosit convenţional, pentru facilitatea înţelegerii intimităţii fenomenelor.

Scopurile cercetării au fost :

(i) urmărirea modificărilor funcţionale enzimatice şi fizice electronooptice în dinamica unui şoc mixt ;

Scanned with OKEN Scanner

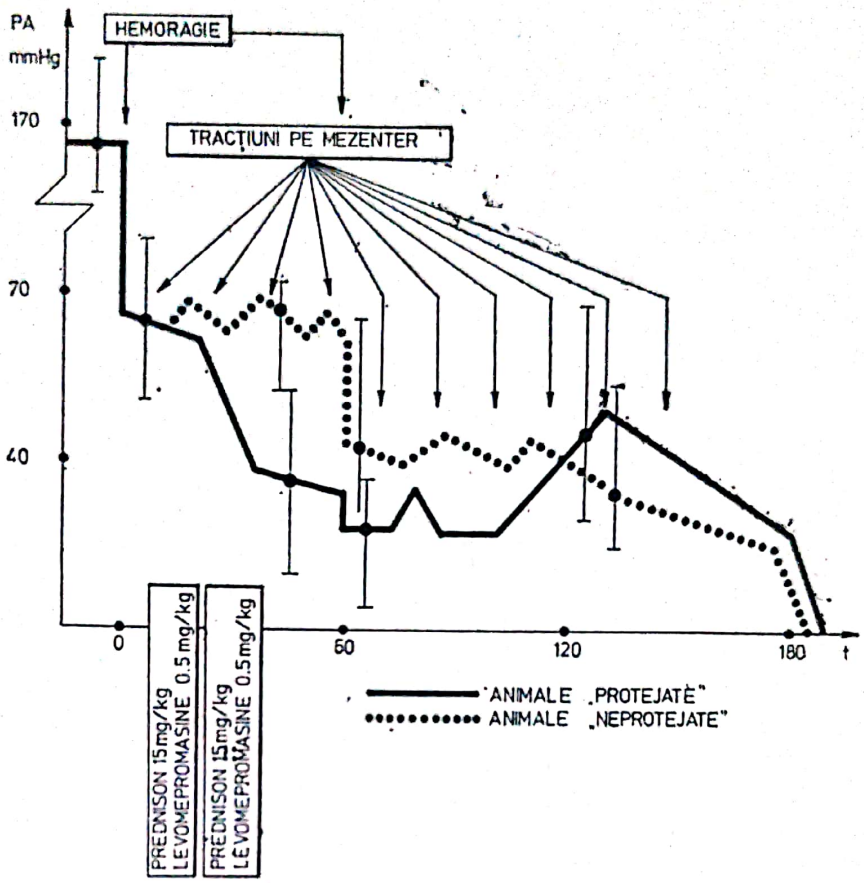


Fig. 2.43. Modelul experimental folosit pentru studiul *celulei de şoc.*

(ii) stabilirea unor criterii pentru a găsi limitele reversibil-ireversibil la nivel celular ;

(iii) verificarea valorii unor droguri stabilizante ale subsistemelor enzimatic şi membranar la nivelul spaţiului celular.

Material şi metodă. La 15 cîini s-a provocat un şoc acut mixt, hemoragic şi traumatic, prin metoda *Wiggers* modificată (pentru detalii a se vedea subcapitolele precedente). După canularea carotidei şi a jugularei, s-a deschis cavitatea abdominală printr-o incizie longitudinală mediană. S-au înregistrat continuu *PA*, *PVC*, temperatura cutanată şi, discontinuu, valorile lactacidemiei şi ale *p*H-ului plasmatic. S-a provocat o hemoragie pînă la *PA* de 70 mm Hg, valoare menţinută timp de 60 minute prin tracţionări pe mezouri timp de 5', din 10 în 10 minute (fig. 2.43). Apoi, printr-o nouă hemoragie s-a adus valoarea *PA* la 40 mm Hg, menţinută de asemenea o oră, cu tracţionări pe mezouri în acelaşi ritm. După două ore de la debut s-a continuat şocarea numai prin componenta traumatică pînă la exitus.

La 8 din cei 15 cîini s-a administrat cortizon sub forma produsului 6-metilprednisolonhemisuccinat *(Urbason)* în megadoză de 30 mg/kg corp. Administrarea, intravenoasă, s-a făcut în două prize egale, la 10 şi 30 minute după prima sîngerare. *Aceşti 8 cîini au fost consideraţi ca beneficiind de o protecţie enzimatică şi membranară la nivel celular.*

Înainte de debutul şocării, la o oră, la două şi, pentru subiecţii cu exitus tardiv, la trei ore s-au făcut următoarele recoltări :

Din vena portă şi atriul drept s-au prelevat cîte 12 ml sînge integral pentru dozarea biochimică a *fosfatazei acide (FAC) şi alcaline (FALC), a amilazei (AMZ), a lacticdehidrogenazei (LDH) şi a transaminazelor (TGO şi TGP).* Determinarea enzimelor în plasma sîngelui portal şi suprahepatic s-a făcut prin metodele : *Bodansky* pentru fosfataze, *Wohlgemuth* pentru amilază, spectrofotometrie în ultraviolet pentru *LDH, Reitman-Frenkel* (modificată de *Paget)* pentru *TGO* şi *TGP* [5, 9].

Din ficat, rinichi, intestin şi muşchi s-au recoltat porţiuni de ţesut ce s-au împărţit în trei fragmente :

(i) primul fragment, după prefixare la glutaraldehidă şi postfixare la acid osmic (după tehnica *Palade),* a fost inclus la *Vestapol* după tehnica *Luft* modificată de *Petrovici* şi colab. [20, 76, 41] ; după secţionare la ultramicrotom, montare şi supracolorare, vizionarea grilelor şi fotografierea s-au făcut la microscopul electronic tip *Opton* la măririle : 1 500, 4 000, 8 000, 12 000, 16 000 şi 30 000 ;

(ii) al doilea fragment a fost îngheţat pe un portobiect, cu zăpadă carbonică, secţionat la criostat şi incubat în mediile conţinînd substratele pentru următoarele enzime : *fosforilază acidă (FA), fosforilază totală (FT), glucozo-6-fosfatază (G-6-PA), glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G-6-PDH), fosfogliceraldehiddehidrogenază (PGDH), lacticdehidrogenază (LDH), izocitricdehidrogenază (IDH), succinicdehidrogenază (SDH), malicdehidrogenază (MDH), citocromoxidază (CITOX), ATP-ază, diaforazele (NAD şi NADP), sulfatază (SFZA), leucinaminopeptidază (LPEP) şi fosfatază acidă (FAC)* [9, 43] ;

(iii) al treilea fragment s-a împărţit în două mici piese, fixate una în formol 10% şi cealaltă în fixatorul *Lillie.* S-au efectuat coloraţiile : hematoxilină-eozină, tricrom *Masson, PAS, Herovici, Kurnick, Sudan* şi carmin *Best* [14, 18, 19, 27].

Rezultate. Am considerat recoltările înainte de debutul şocării ca *martor,* cele de la o oră ca fiind în plin *şoc reversibil,* iar cele de la două ore în sus ca aparţinînd *şocului ireversibil.*

La cîinii neprotejaţi dozările enzimatice plasmatice au arătat o creştere evidentă a hidrolazelor *(FAC* şi *AMZ)* şi o creştere foarte lentă la cîinii protejaţi. În schimb, *LDH, TGO* şi *TGP* au crescut la fel la ambele loturi. Creşterea globală a nivelului plasmatic al enzimelor se datorează în special teritoriului port prehepatic (fig. 2.44).

Histoenzimologic, la cîinii neprotejaţi s-a evidenţiat o hiperactivitate glicolitică, care apoi se epuizează, o hipoactivitate permanentă în ciclul *Krebs,* o activitate a catenei de oxidare-fosforilare în prima fază, o activitate a şuntului pentozelor în ultima etapă şi o hiperactivitate hidrolazică în ambele etape. La cîinii protejaţi s-a remarcat o stabilitate enzimatică în ambele etape, pe toate liniile metabolice (tabelul 2.3).

Electronomicroscopic, s-au găsit ca leziuni particulare în etapa reversibilă : vacuolizare şi balonizare de mitocondrii, dar şi mitocondrii intacte sau numai hipertrofiate, aglomerări de lizozomi, marginalizare de heterocromatină nucleară şi

Scanned with OKEN Scanner

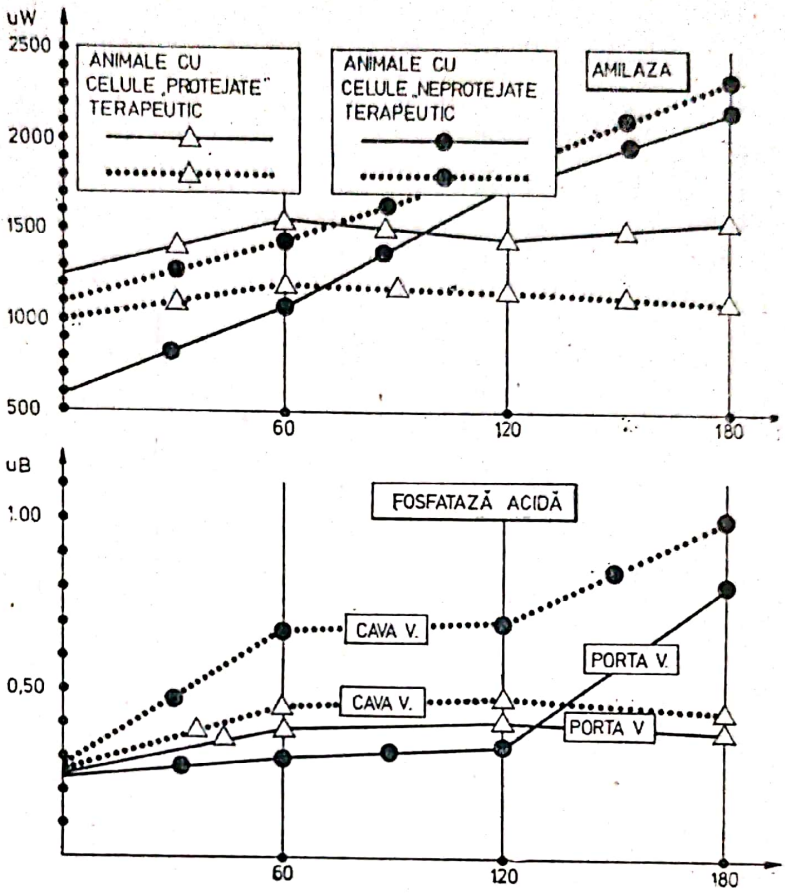


Fig. 2.44. Dozări biochimice ale unor hidrolaze (amilaza şi fosfataza acidă) în dinamica şocului la animale cu celule „protejate" şi „neprotejate". Se remarcă aportul portal crescut de hidrolaze la cîinii „neprotejaţi".

sărăcire a granulelor de glicogen în ficat. În faza ireversibilă se notează în plus: opacifierea şi omogenizarea matricei mitocrondriilor, mitocondrii compacte sau vidate şi confluarea lizozomilor monstruoşi. La animalele protejate leziunile infracelulare erau mult diminuate (vezi 9.5.2).

Histologic, s-a evidenţiat sărăcirea gligocenului din ficat şi din rinichi, microtromboze vasculare, distrofii lipidoprotidice pînă la necroze în faza ireversibilă a şocului (vezi 9.5.1).

Discuţii. În condiţii vitrege de hipoxie *celula de şoc* încearcă să producă energie la o valoare care să-i permită conservarea vieţii, dar nu în mod obligatoriu şi păstrarea complexităţii funcţiilor sale în ansamblu; de aceea sacrificiile pe care le fac unele celule sînt de multe ori irecuperabile.

În etapa de şoc considerată reversibilă se înregistrează o hiperactivitate enzimatică a fosforilazelor cu depleţie de glicogen, o activare a enzimelor glicolizei, o inhibare a şuntului pentozelor, un ciclu *Krebs* ce nu poate răspunde solicitării (limitat fiind de aportul minim de O_2) şi o catenă de respiraţie unde *NAD*-ul şi citocromoxidaza fac mari eforturi pentru a încărca energetic *ATP*-ul. În etapa ireversibilă glicoliza, care a suportat toată greutatea primei faze, este şi ea epuizată. Funcţiile acide acumulate conduc la coordonarea membranelor sacilor lizozomiali cu

Tabel 2.3 MEDIILE EVALUĂRII CALITATIVE A ACTIVITĂŢII ENZIMATICE

		PA	FT	G-6-PDH	PGDH	LDH	SDH	IDH	MDH	G-6-PA	CITOX	ATP	NAD	NADP	SFZA	LPEP	FAC
7 câini neprotejaţi celular	Timpul I Debutul şocului hepatocit	±	+	±	+	+	++	+	+	±	+	+	+	+	⊕	⊕	⊕
	Timpul I Debutul şocului restul lobulului	—	+	±	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±	—	+
	Timpul al II-lea 1 oră de şoc hepatocit	+++	++	++	+++	+++	+	+	±	+	++	++	++	+	+++	++	++
	Timpul al II-lea 1 oră de şoc restul lobulului	++	+	++	++	+++	+	+	±	+	+	+	+	+	++	+++	+++
	Timpul al II-lea 1 oră de şoc corticală renală	+++	++	+++	+++	+++	±	+	±	++	++	++	++	+	++	+++	+++
	Timpul al II-lea 1 oră de şoc medulară renală	++	++	++	++	+++	±	±	—	+	±	+	++	+	++	++	++
	Timpul al III-lea 2 ore de şoc hepatocit	±	+	±	+	+	+	+	—	+++	±	—	±	±	+++	+++	++
	Timpul al III-lea 2 ore de şoc restul lobulului	—	—	—	+	+	±	+	+	++	+	±	+	+	++	+++	++
	Timpul al III-lea 2 ore de şoc corticală renală	±	+	+	—	+	+	+	+	++	±	±	±	±	+++	++	++
	Timpul al III-lea 2 ore de şoc medulară renală	±	±	±	—	+	+	+	+	+++	±	—	±	±	++	++	+++
8 câini protejaţi celular	Timpul I Debutul şocului hepatocit	+	+	±	+	++	++	+	+	±	+	+	+	++	±	±	±
	Timpul I Debutul şocului restul lobulului	+	+	±	+	+	++	+	+	±	+	+	+	+	—	±	±
	Timpul al II-lea 1 oră de şoc hepatocit	+	+	+	+	++	+	+	±	++	±	±	+	+	+	++	+
	Timpul al II-lea 1 oră de şoc restul lobulului	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+
	Timpul al II-lea 1 oră de şoc corticală renală	±	+	+	+	++	+	+	±	+	+	+	+	+	±	+	±
	Timpul al II-lea 1 oră de şoc medulară renală	+	+	+	+	+	+	+	±	+	±	+	+	+	+	+	±
	Timpul al III-lea 2 ore de şoc hepatocit	±	+	±	+	+	±	±	±	+	+	±	+	+	+	±	+
	Timpul al III-lea 2 ore de şoc restul lobulului	±	+	±	+	+	+	±	±	+	±	±	+	+	±	+	+
	Timpul al III-lea 2 ore de şoc corticală renală	±	+	±	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+
	Timpul al III-lea 2 ore de şoc medulară renală	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	++
				Ciclul EM		Ciclul Krebs				Catena de oxidare					Hidrolaze		

eliberarea hidrolazelor, crescute încă din etapa ireversibilă a şocului.

În acest timp la microscopul electronic se remarcă dispariţia reticulului granular şi apariţia de plaje tubuloveziculare de reticul neted. Mitocondriile se umflă şi se clarifică, sau se hipertrofiază, lizozomii se acumulează în mari cantităţi, granulele de glicogen dispar din ficat, cromatina nucleară se marginalizează ; se pare că toate aceste leziuni sînt reversibile. Apoi reticulul se dezorganizează şi se vacuolizează, micondriile se transformă în mase amorfe, lizozomii devin monstruoşi şi confluează, înglobînd mitocondrii, microcorpii etc., iar membranele nucleare se dantelează; toate aceste modificări par a fi ireversibile.

Terapeutica celulei de şoc trebuie să aibă la bază cunoaşterea modificărilor sale enzimatice şi infrastructurale în dinamica stării de şoc. Protecţia membranei biologice, asigurarea unor funcţii reducătoare şi reechilibrarea circuitelor metabolice este ţinta susţinerii celulei şocate. În studiul acesta s-a remarcat că folosirea megadozelor de cortizon şi levomepromazină oferă o stabilitate enzimatică a glicolizei, a ciclului *Krebs*, a pentozelor şi a catenei de oxidare ca şi absenţa hiperactivării hidrolazelor ; a fost evidentă şi raritatea leziunilor severe pe imaginile electronomicroscopice. Efectele de stabilizare a membranei s-au remarcat şi la dozările plasmatice de enzime : amilaza şi fosfataza acidă au crescut mult la cîinii neprotejaţi şi nu au sporit la cei la care membranele lizozomiale au rămas intacte ; în schimb *LDH*, *TGO* şi *TGP*, care acţionează topochimic în reticul, au înregistrat creşteri similare, indiferent de protecţie.

Concluzii. În *celula de şoc*, aparatul genetic încearcă o adaptare rapidă prin sistarea sintezelor şi suprasolicitarea sistemelor energetice. Deoarece ciclul *Krebs* este limitat de hipoxie apare o hiperfuncţie glicolitică cu creşterea aciditaţii, corodarea sacilor lizozomiali şi revărsarea de hidrolaze, mai întîi intracelular, iar apoi sistemic. Leziunile infracelulare cuprind îndeosebi lizozomii, mitocondria şi reticulul endoplasmatic şi nu se pot interpreta decît corelate cu modificările funcţionale celulare. Limita reversibil-ireversibil în şoc se hotărăşte cu siguranţă la nivelul celular, posibil odată cu epuizarea enzimatică a glicolizei şi cu pierderea selectivităţii membranelor lipoproteice. Drogurile stabilizante pentru membrane şi reducătoare metabolic reuşesc echilibrarea celulei. Ele vor face parte obligatoriu din terapeutică, însoţind medicaţia microcirculaţiei şi substituenţii volemici.

2.11 STUDIUL EXPERIMENTAL AL CIRCULAŢIEI LIMFATICE ÎN ŞOC

S-a lucrat pe un lot de 30 cîini cu greutatea variind între 10-14 kg. S-a produs un şoc mixt, traumatic şi hemoragic, după tehnica descrisă în subcapitolele precedente.

În timpul şocului s-au prelevat prin cateterizare probe din limfa ductului toracic, din carotidă, din atriul drept şi din vena mezenterică (fig. 2.45). Recoltările s-au realizat în trei momente ale şocului, considerate pe criterii hemodinamice ca şi în subcapitolul anterior (vezi 2.10).

Scanned with OKEN Scanner

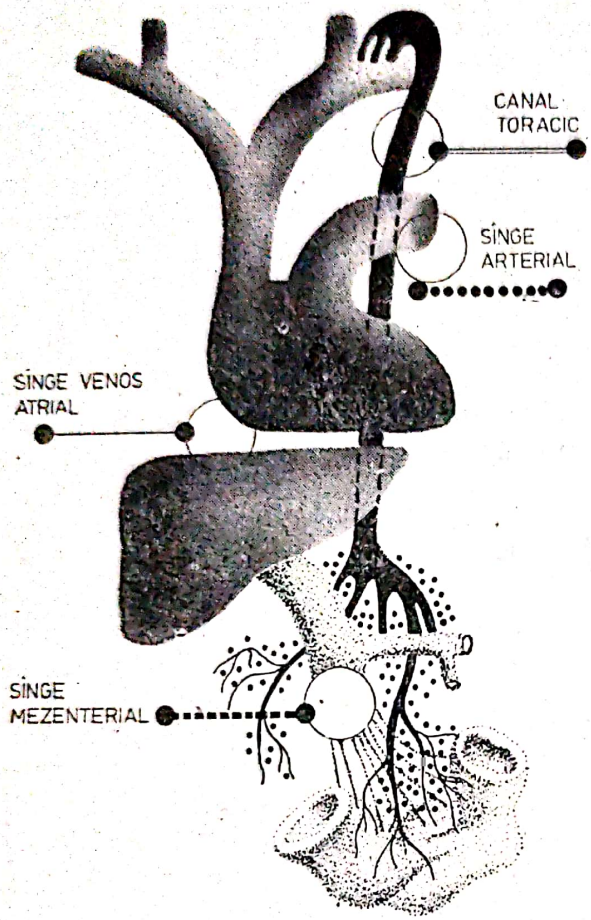


Fig. 2.45. Recoltările folosite în experiment; simbolurile sînt folosite în figurile 2.49 şi 2.50.

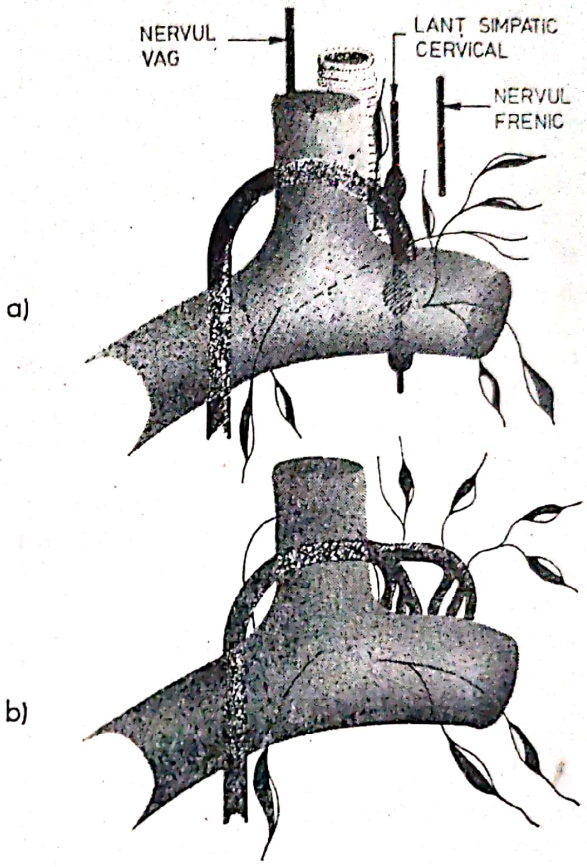


Fig. 2.46. Anatomia crosei canalului toracic:
a — arc simplu; *b* — ramificaţie în deltă.

Descoperirea şi cateterizarea canalului toracic s-au făcut, la 30 minute după injectarea interdigitală de albastru *Evans*, prin cervicotomie paramediană stîngă. După secţionarea muşchiului pectoral, se descoperă ductul toracic între confluentul venos al lui *Pirogov* şi trahee. Ductul toracic se varsă fie prin crosă unică, fie „în deltă", variantă mult mai dificilă de prelucrat (fig. 2.46).

Obiectivele experimentului au fost:

(i) urmărirea debitului limfatic;

(ii) variaţia parametrilor echilibrului acidobazic;

(iii) variaţia concentraţiilor proteice electroforetice;

(iv) variaţia concentraţiilor lipidelor totale şi ale colesterolului;

(v) dinamica hidrolazelor vehiculate de limfa ductului toracic.

Rezultate

(i) Urmărirea debitului limfatic a oferit datele cele mai interesante. Limfa din canalul toracic al cîinelui provine, în proporţie de peste 90%, din teritoriul visceral intraabdominal, compoziţia şi cantitatea ei reflectînd evenimentele metabolice ale acestui spaţiu anatomic. Adică parametrii limfatici — alături de cei

din vena portă — sînt mai fideli reprezentanţi ai metabolismului splanhnic decît parametrii arteriali sau venoşi ai circulaţiei generale

Debitul limfatic se comportă după sinusoida generală a stării de şoc, dovedindu-se încă o dată *„the wisdom of the body"* în faţa situaţiilor grele pe care un organism le are de înfruntat.

În faza (etapa, perioada) de şoc *reversibil precoce* se înregistrează o sporire rapidă a debitului limfatic, probabil datorită unui echipament cu receptori pe celulele musculare netede parietale ale vaselor limfatice mari ; are loc deci o „constricţie" (un *spasm)* pe vasele limfatice în baia de catecolamine revărsate la începutul şocului. De la debitul de start de 0,90 ml/minut se înregistrează o sporire de debit la 1,10 ml/min, timp de 15-20 minute (fig. 2.47). Imediat însă debitul scade la 0,80 ml/minut, deoarece intrarea fluidului interstiţial în sectorul venular al microcirculaţiei, conform clasicelor forţe *Starling* devine factorul important al acestei etape de alertă.

În faza de *şoc reversibil tardiv*, reţeaua m.c.r. este blocată (vezi 5 şi 7) şi sistemul limfatic se comportă ca deversorul de necesitate al spaţiului interstiţial. Debitul limfatic în ductul toracic la cei 30 de cîini a sporit semnificativ, pînă la o medie de 1,30 ml/minut, adică într-o oră se întorc în circulaţia sistemică 78 ml fluid interstiţial, iar într-o zi 1 872 ml.

La om, acceptînd debitul de 2,5 ml limfă pe minut *(Elliott)*, într-o oră se descarcă în confluentul venos 150 ml, iar în 24 ore 3 600 ml limfă.

Este o veritabilă *„autoperfuzie cu plasmă"* pe care organismul uman o foloseşte cînd întoarcerea venoasă este scăzută prin blocarea sistemului m.c.r. (vezi 6.8). În această etapă se deschid şi şunturile venulo-limfatice (fig. 2.48) şi se lărgesc şi ochiurile porilor capilarelor limfatice *(El-Geudi)*.

În etapa de *şoc reversibil refractar* reţeaua m.c.r. este blocată de fenomenul *CID*, iar interstiţiul este dominat de buretele calogenic ce reclaustrează apă şi electroliţi. În

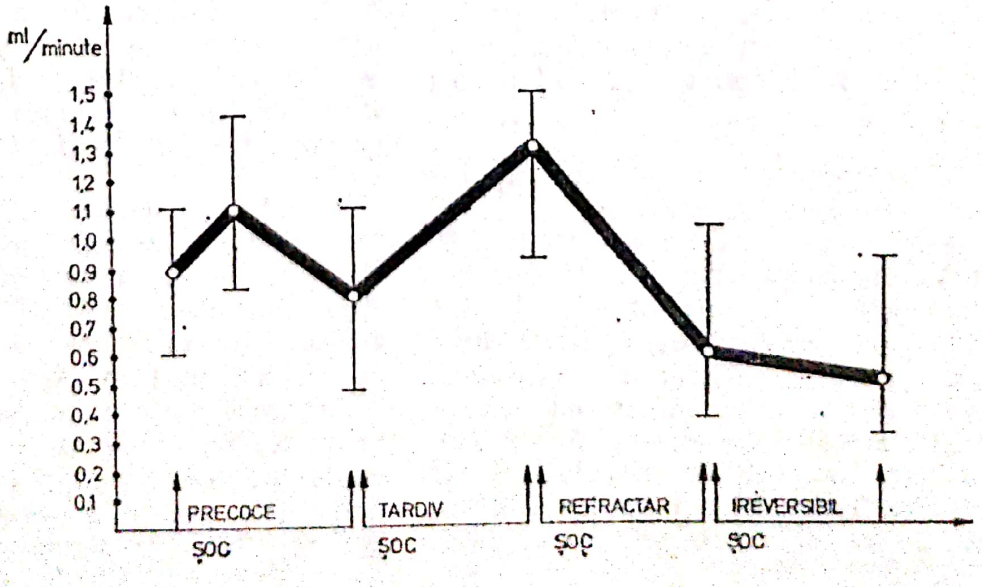


Fig. 2.47. Valorile medii ale debitului limfatic în canalul toracic la cîine în etapele şocului provocat experimental.

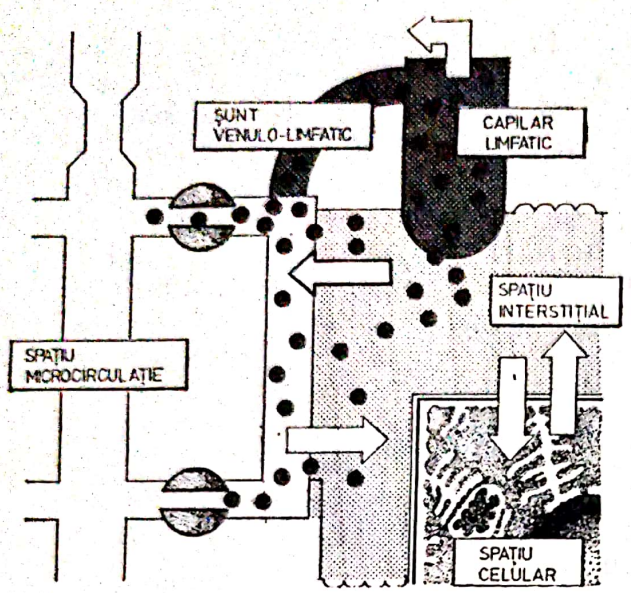


Fig. 2.48. Microanatomia şuntului venulo-limfatic.

această etapă fluxul limfatic a scăzut în experimentul nostru la 0,60 ml/minut, iar în etapa de şoc cosiderat *ireversibil* debitul a scăzut spre 0,50 ml/minut, fără a înceta însă nici după exitus.

Stoparea drenajului limfatic în etapele avansate ale şocului atrage după sine *edemul limfatic intravisceral,* binecunoscut fiind edemul interstiţiului pulmonar, edemul spaţiului *Disse* şi edemul intrarenal; aceste sechestre au un rol deosebit în instalarea suferinţei plămînului, ficatului şi, respectiv, a rinichiului de şoc.

(ii) Parametrii echilibrului acidobazic au fost determinaţi ca şi la experimentul din subcapitolul 2.9, obţinîndu-se valorile din tabelul 2.4.

Valorile parametrilor echilibrului acidobazic determinaţi în limfa ductului toracic trădează instalarea stării de acidoză mixtă cu dominantă metabolică specifică stărilor de şoc, existînd un paralelism cu valorile constatate în sîngele arterial şi în cel venos sistemic, dar:

Tabel 2.4 MEDIILE PARAMETRILOR ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC DETERMINATE PRIN TRIPLĂ RECOLTARE ÎN DINAMICA STĂRII DE ŞOC

	PA mm Hg	Limfa	Vena mezenterică	Atriul drept	Artera femurală
pH_a	130	7,521	7,23	7,310	7,320
	60	7,491	7,179	7,160	7,170
	40	7,410	6,821	6,700	7,060
SB (mEq)	130	22	16,500	18,250	17,500
	60	16,5	12,100	15,500	14,200
	40	11,5	7,300	8,250	7,950
BB (mEq)	130	61	40,500	49,500	46,000
	60	40,5	31,100	36,000	35,250
	40	20	21,500	23,500	22,000
BE (mEq)	130	— 2	— 9,780	— 7,900	— 9,000
	60	— 9	—13,500	—13,800	—16,500
	40	—15	—19,900	—22,000	—22,000
$P(CO_2)$ (mm Hg)	130	10	46,112	39,100	35,500
	60	10	49,192	43,500	39,250
	40	12	53,154	46,250	43,120
AB (mEq)	130	0	15,500	19,500	16,000
	60	12,5	9,250	15,000	12,520
	40	6,2	5,600	6,000	5,800
CO_2 total (mEq)	130	0	18,500	19,600	17,125
	60	12,5	12,350	26,200	15,200
	40	6,2	6,300	7,100	6,000

în toate etapele de şoc limfa este mai alcalină decît sîngele venos, deversorul limfatic jucînd rolul unui veritabil „tampon" în drama acidotică a stărilor de şoc (fig. 2.49).

(iii) Concentraţia proteinelor totale în limfa ductului toracic a sporit continuu în timpul şocului experimental: de la 3,9 g% la start, la 4,5 g% în faza de şoc tardiv şi la 4,9 g% în faza de şoc refractar.

Albuminele, „masa mobilă" proteică, au sporit semnificativ, revărsarea lor în macrocirculaţie realizînd o creştere a presiunii osmotice cu efect de plasmoexpander.

Scanned with OKEN Scanner

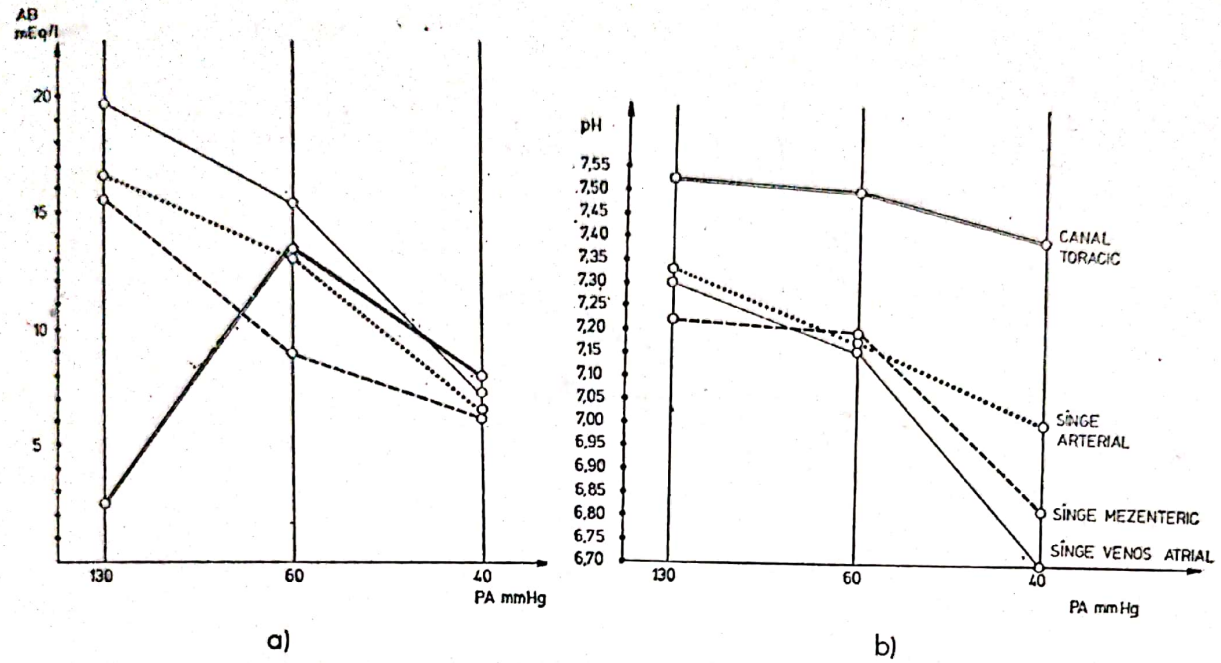


Fig. 2.49. Valorile medii ale *p*H-ului *(a)* şi ale *AB*-ului *(b)* în trei momente din evoluţia şocului experimental la nivelul ductului toracic, venei mezenterice, atriului drept şi sîngelui arterial periferic. Este evidentă tendinţa spre alcalinizare a fluxului limfatic, mai ales în prima fază a evoluţiei şocului.

Se ştie dealtfel că în primele 4 ore după o hemoragie prin limfă se împarte în macrocirculaţie jumătate din cantitatea de proteine pierdute cu ocazia hemoragiei. Aceste proteine sînt „extrase" din spaţiul interstiţial, ce va fi apoi sărăcit şi de fluid, presiunea lui oncotică scăzînd.

Globulinele separate electroforetic au avut următorul comportament în dinamica stării de şoc :

- α-1-globulinele scad în limfă, dar cresc în sîngele teritoriului portal ;
- α-2-globulinele sporesc în sîngele portal şi în sîngele arterial, iar în limfă cresc numai în etapa şocului reversibil tardiv, probabil pe seama haptoglobulinei, ce pare să aibă un rol încă neprecizat în stările postagresive ;
- γ-globulinele scad în evoluţia şocului şi în limfă,dar şi în teritoriul portal şi în macrocirculaţie ;
- γ-globulinele sporesc semnificativ în limfa ductului toraric, în special pe seama clasei Ig G.

(iv) Nu s-au remarcat modificări în concentraţia lipidelor totale din vena portă şi din circulaţia sistemică. În schimb, în limfă, de la valoarea medie de start de 958 mg%, în faza de şoc tardiv, s-a ajuns la 658 mg%, pentru ca în stadiul de şoc refractar să revină la 962 mg%.

Aceste date trădează buna funcţionare a hepatocitului în primele faze ale şocului, cînd pot folosi în mod energetic lipidele şi acumularea de lipide în fazele tîrzii, odată cu instalarea „ficatului de şoc".

(v) Hidrolazele sînt cantonate în lizozomii fiecărei celule, eliberarea lor fiind echivalentă cu autodistrugerea celulară prin digestie ; de aceea au şi fost denumiţi lizozomii „saci celulari sinucigaşi" sau „gro-

Scanned with OKEN Scanner

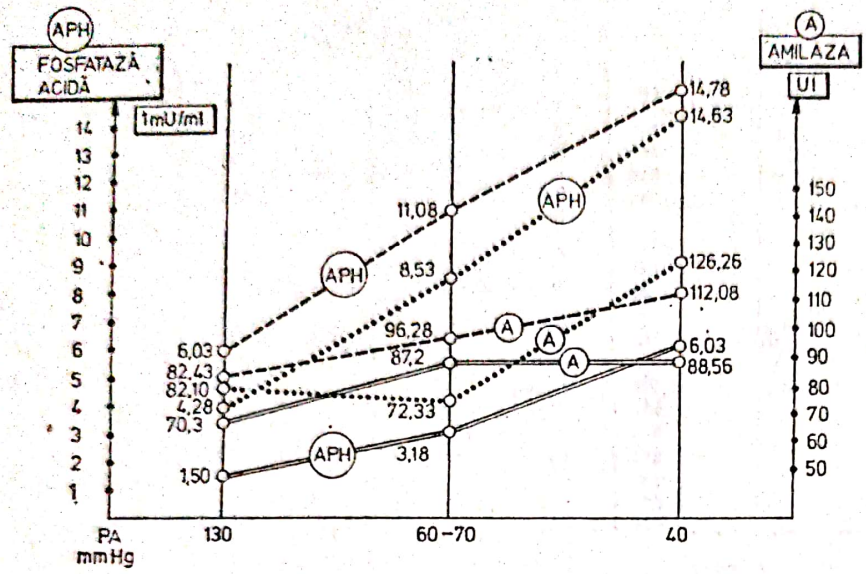


Fig. 2.50. Valorile fosfatazei acide și ale amilazei în dinamica șocului la nivelul ductului toracic, venei mezenterice și sîngelui arterial periferic.

parii celulei" *(DeDuve)*. Acidoza progresivă din stadiile tardive de șoc atinge nivelurile de la care acești saci lizozomiali se descarcă, invadînd fluidele organismului cu hidrolaze.

În experimentul nostru s-au dozat fosfataza acidă și amilaza, în limfa ductului toracic găsindu-se valorile incluse în fig. 2.50.

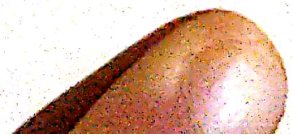
Este evident că limfa se încarcă în stadiile finale ale stării de șoc cu hidrolaze — provenite în special din aria intestinală —, cu mult peste titrul din sîngele portal sau cel sistemic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AUGUSTIN, A., VASSERSTRÖM, V., GIURGIU, T., GRIGORESCU, C., MARINESCU, I., IONESCU, P., SAFTA, T., *Cercetări experimentale și clinice privind valoarea radiorenogramei în șocul hemoragic*, Revista Sanitară Militară, 1965, LXI (Special no.), 71—73.
2. BASSIN, R., VLADECK, B. C., KIM, S. I., SHOEMAKER, W. C., *Comparison of Hemodynamic Responses of Two Experimental Shock Models with Clinical Hemorrhage*, Surg., 1971, 69, (5), 722—729.
3. BĂNDILĂ, T., CAFRIȚĂ, A., TOMA, T., SURDULESCU, S., *Reanimarea pe timpul transportului*, Revista Sanitară Militară, 1965, LXI (Special no.), 78—81,
4. BĂNDILĂ, T., *Echilibrul acidobazic în șocul traumatic*, Teză de doctorat, I.M.F., București, 1972.
5. BERGMEYER, H. V., *Methods of Enzymatic Analysis*, Academic Press, New York-London, 1963.
6. BUCKBERG, G., COHN, J., DARLING, C., *Escherichia Coli Bacteriemic Shock in Conscious Baboons*, Ann. Surg.,1971, 173, (I), 122—130.
7. CAFRIȚĂ, A., BĂNDILĂ, T., GIURGIU, T., STRÎMBEANU, I., SAFTA, T., SURDULESCU, S., PLEȘCA, M., *Gangliopleg icele în șoc*, Revista Sanitară Militară, 1965, LXI (Special no.), 84.
8. CONN, E. E., STUMPF, P. K., *Outlines of Biochemistry*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1963.
9. DICULESCU, I., A., *Histochemical Analysis of Dehydrogenase Variety in the Different Types of Muscular Tissues*, J. Histochem. Cytochem., 1964, 28, (12), 145—150.
10. DUHAMEL, J., ROQUES, J. C., *Deux techniques de statistique simples comportant un minimum de calculs, utilisables en biologie et en médecine*, Biol. Méd., 1971, 60, (2), 177—203.

Scanned with OKEN Scanner

11. EHRLICH, F. E., *An Experimental Shock Model Simulating Clinical Haemorrahagic Shock*, Surg. Gynec. Obst., 1969, 129, (6), 1173—1180.
12. FINE, J., *Ciba Symposium Shock*, Springer, Stockholm - Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1962.
13. GIURGIU, T., IONESCU, P., SAFTA, T., *Cercetări asupra proprietăţilor imunobilogice ale homo şi heterotransplantelor liofilizate*, Revista Sanitară Militară, 1965, LXI (Special no.), 237—242.
14. GIURGIU, T., IONESCU, P., CAFRIŢĂ, A., *Hemodiluţie cu soluţii coloidale în şocul hemoragic — cercetări experimentale*, Revista Sanitară Militară, 1972, LXXV, (3), 347—356.
15. GURR, E., *Methods of Analytical Histology and Histochemistry*, Leonard Hill Books Ltd., London-New York, 1958.
16. HAYASAKA, H., HOWARD, J. M., *Septic Shock. Experimental and Clinical Studies*, Charles C. Thomas Publ., Springfield, Illinois, 1964.
17. HINSHOW, L. B., *Mechanism of Decreased Venous Return. Subhuman Primate-Administered Endotoxin*, Arch. Surg., 1970, 100, (5), 600—606.
18. LILLEHEI, R. C., McLEAN, L. D., *The Intestinal Factor in Irreversible Endotoxin Shock*, Ann. Surg., 1958, *148*, (4), 515—520.
19. LILLIE, R. D., *Histopathologic Technique and Practical Histochemistry*, The Blakistone Comp., New York-Toronto, 1954.
20. LISON, L., *Histochimie et cytochimie animales. Principes et mèthodes*, 2-ème édition, Gauthier-Villars, Paris, 1953.
21. LUFT, J. H., *Improvements in Epoxy Resin Embedding Method*, J. Biophys. Biochem. Cytol., 1961, *14*, (9), 409—414.
22. MAREŞ, E., ŞUTEU, I., GIURGIU, T., BACIU, D., CAVULEA, O., *Cercetări privind oxigenoterapia enterală în şocul experimental*, Revista Sanitară Militară, 1965, *LXI* (Special no.), 32—37.
23. MAREŞ, E., ŞUTEU, I., STRÎMBEANU, I., VĂIDEANU, C., GIURGIU, T., DĂNCIULOIU, A., *Influenţa diferitelor procedee de contenţie asupra consolidării homotransplantelor osoase liofilizate*, Revista Sanitară Militară, 1965, *LXI* (Special no.), 206—215.
24. NICULESCU, G., STRÎMBEANU, I., CHINŢA, G., FILIP, I., *Homogrefa de piele în tratamentul arsurilor întinse*, Revista Sanitară Militară, 1965, *LXI*, (Special no.), 196—197.
25. NOBLE, R. L., COLLIP, J. B., *Quantitative Method for Production of Experimental Traumatic Shock without Haemorrhage in Unanaesthetized Animals*, Quart. J. Exp. Physiol., 1942, *31*, (1), 187—199.
26. OANCEA, T., ATANASESCU, S., POPESCU, P., BACHMAN, M., GIURGIU T., IONESCU, P., SAFTA, T., VOICU, G., SINGER, D., *Cercetări experimentale privind eficienţa unor măsuri terapeutice în şocul prin suflu*, Revista Sanitară Militară, 1965, *LXI* (Special no.), 58—62.
27. PALADE, G., *A Study of Fixation for Electron Microscopy*, J. Exp. Med., 1952, 95, (2), 285—297.
28. PEARCE, E. A. G., *Histochemistry Theoretical and Applied*, Churchill Ltd., London, 1954.
29. POSTELNICU, T., TĂUTU, P., *Metode matematice în medicină şi biologie*, Editura tehnică, Bucureşti, 1971.
30. RETY, N. A., COUVES, C. M., *Effects of Slow Infusion of Endotoxin in the Dog*, Canad. J. Surg., 1969, *12*, (4), 493—496.
31. RHOADS, J. E., HOMARD, J. M., *The Chemistry of Trauma*, Springfield, Charles C. Thomas Publ., 1963.
32. STEINBACH, M., *Prelucrarea statistică în medicină şi biologie*, Ed. Academiei R. S. România, Bucureşti, 1961.
33. ŞUTEU, I., GIURGIU, T., IONESCU, P., SAFTA, T., BĂNDILĂ, T., *Unele aspecte fiziopatologice şi terapeutice ale şocului hipertermic experimental*, Revista Sanitară Militară, 1965, *LXI* (Special no.), 48—51.
34. ŞUTEU, I., CAFRIŢĂ, A., BĂNDILĂ, T., GIURGIU, T., STRÎMBEANU, I., IONESCU, P., VERDEŞ, A., *Valoarea aminelor presoare în reglarea circulaţiei splanhnice în şoc*, Revista Sanitară Militară, 1965, *LXI* (Special no.), 54—57.
35. ŞUTEU, I., *Contribuţii experimentale asupra combaterii şocului la răniţi pe cîmpul de luptă*, Revista Sanitară Militară, 1958, *LXI*, (4), 569—581.
36. ŞUTEU, I., CAFRIŢĂ, A., *Studiul experimental al evoluţiei şi tratamentului şocului traumatic cu ajutorul radioizotopului ^{51}Cr*, Revista Sanitară Militară, 1967, *LXIII*, (4), 575—585.
37. ŞUTEU, I., CAFRIŢĂ, A., *Eficienţa comparată a unor agenţi farmacodinamici în combaterea tulburărilor hemodinamice din şocul traumatic experi-*



mental, studiate cu radioizotopul ^{51}Cr, Revista Sanitară Militară, 1968, *LXIV*, (6), 821—832.
38. ŞUTEU, I., GIURGIU, T., IONESCU, P., SAFTA, T., *L'hyperthermie induite contrôlée. Etude expérimentale*, J. Chir., (Paris), 1968, *95*, (5—6), 669—674.
39. ŞUTEU, I., CAFRIŢĂ, A., BUCUR, I. A., *Aspecte intracelulare în şocul experimental*, Revista Sanitară Militară, 1972, *LXXV*, (3), 357—366.
40. WIGGERS, C. J., OPDYKE, D. F., JOHNSON, J. R., *Portal Pressure Gradients, under Experimental Conditions, Including Haemorrhagic Shock*, Amer. J. Physiol., *146*, (2), 192—196.
41. WIGGERS, C. J., *The Physiology of Shock*, Commonwealth Fund., New York, 1950.
42. ZWEIFACH, B. W., *Microcirculation*, Sc. Amer., 1959, *200*, (1), 56—64.
43. * * * *Charleton's Histological Technique*, revised and rewriten by DRURY, R.A.B, and WALLINGTON, E. A., Oxford Univ. Press, New York-Toronto, 1966.
44. * * * *Dictionnaire Vidal*, 50e édition, O.V.P., Paris, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

3
FIZIOPATOLOGIE GENERALĂ

„Reacţiile de apărare naturale ale organismului sînt doar primele autoajutoare pînă cînd soseşte medicul"

ALBERT SCHWEITZER

3.1 Reacţia „umană" la şoc
3.2 Teorii fiziopatologice
  3.2.1 Teorii izolate
  3.2.2 Momente fiziopatologice tipice
3.3 Etapizări topografice şi dinamice
  3.3.1 Etapizarea topografică
  3.3.2 Schema fiziopatologică generală
  3.3.3 Etapizarea dinamică
3.4 Verigi fiziopatologice fundamentale
  3.4.1 Importanţa volumului de fluid circulant pierdut
  3.4.2 Gradientul pierderii de fluid circulant
  3.4.3 Importanţa catecolaminelor
  3.4.4 Importanţa perfuziei microcirculaţiei
3.5 Ireversibilitatea şi alte controverse
  3.5.1 Catecolaminele şi ireversibilitatea
  3.5.2 Deficitul de fluide şi medicaţia presoare
  3.5.3 Ireversibilitatea şi intervalul său de instalare
3.6 Elemente de cibernetică
  3.6.1 Sistem de reglaj automat
  3.6.2 Sistem biologic automat
  3.6.3 Schema cibernetizată a stării de şoc
3.7 Sistemul genetic
  3.7.1 Gena şi operonul
  3.7.2 Codul genetic şi homeostazia
3.8 Niveluri de reglaj
  3.8.1 Reglajul genetic
  3.8.2 Reglajul metabolic
  3.8.3 Reglajul hormonal
  3.8.4 Reglajul neuronal al glomusului carotidian
Bibliografie selectivă

3.1 REACŢIA „UMANĂ" LA ŞOC

După conflictul şocogen organismul generează o rapidă reacţie inhibitorie: *dezechilibrul imediat* [71] sau *şocul imediat* [32, 65]. Reacţia se caracterizează printr-un sever regim restrictiv al funcţiilor vitale energodinamice şi se datorează promptitudinii cu care *parasimpaticul* — cel mai vechi sistem filogenetic de apărare — caută să protejeze organismul; dar la om această protecţie este inadecvată, reprezintă un fel de încercare de a ocoli un răspuns ferm, pe măsura incisivităţii agen-

tului lezional, şi constituie de fapt o adevărată „laşitate". Este similară „fugii" animalelor *(Laborit)*. Organismul se convinge însă foarte repede că, pentru a supravieţui, trebuie să iasă la o luptă deschisă şi mobilizează imediat sistemul *ortosimpatic*, sistem catabolic energogen cu rapidă eficienţă. Dar şi reacţia sistemului ortosimpatic este încă şi ea imperfectă, temporară şi însoţită de sacrificii care pot deveni repede periculoase.

Cînd omul suferă un accident apare atît o leziune localizată, cît şi un complex de reacţii în întregul organism. Sistemul său de reglare şi control primeşte aceeaşi informaţie a evenimentului, la început prin căile nervoase, iar apoi, mai lent, prin mesagerii chimici vehiculaţi pe cale umorală. Se organizează un răspuns, de asemenea dublu — neuroumoral —, care, urmărind să salveze viaţa, este îndreptat către fiecare grupare celulară a corpului.

Oricare ar fi factorul etiologic lezional iniţial, de îndată ce depăşeşte *pragul de şoc* este declanşată *o reacţie generalizantă particulară ce solicită cu violenţă lupta întregului organism, a cărui existenţă este periclitată.*

Generalizarea se face cu viteze diferite, prin canalele fundamentale de execuţie din organismul uman:

(i) sistemul nervos al vieţii de relaţie (spaţiul efector predominant acetilcolinic);

(ii) sistemul nervos vegetativ (spaţiul efectelor acetilcolinic şi catecolaminic);

(iii) sistemul endocrin (spaţiul efector hormonal);

(iv) sistemul metabolic (spaţiul efector enzimatic);

(v) sistemul genetic (spaţiul efector operonal intra şi extranuclear).

Între aceste sisteme există o cunoscută intricare structurală, funcţională şi farmacologică, a cărei conexiune informaţională este asigurată de regulile de codificare ale sistemului genetic conţinut de fiecare unitate celulară.

În general, în faţa oricărei agresiuni organismele animale pot răspunde fie prin *fugă*, fie prin *luptă exteriorizată*, rolul dominant avîndu-l sistemul nervos de relaţie [32]. Dar organismul uman reacţionează la agresiunile de intensitate şocogenă printr-o *luptă interiorizată*, constînd într-un efort de adaptare rapidă a sistemelor energogenetice endogene. Sistemul nervos vegetativ, dar mai ales sistemele endocrin şi metabolic, au în această luptă un rol dominant.

Atît intensitatea cît şi rapiditatea răspunsului general diferă după regiunile viscerale: hipoxia şi valul de leziuni morfofuncţionale celulare care o însoţesc ocolesc multă vreme creierul, cordul, o perioadă de timp şi plămînul, însă sancţionează de la început cu severitate intestinul, rinichiul şi ficatul. Şi aceasta la om; la alte specii regiunile topografice diferă.

Aceste particularităţi îşi au rădăcinile în *pattern*-ul modului de inervaţie (splanhnicul ca eferenţă simpatică majoră pentru microcirculaţia intestinală), în tipul histoarhitectonic (fragilitatea echilibrului fazelor gazoasă şi lichidă la plămîn), în tipul angioarhitectonic (lobulul renal şi cel hepatic) sau în tiparul catenelor enzimatice (în limitele metabolice preferenţiale din creier,

Scanned with OKEN Scanner

miocard, glande endocrine) [15, 16, 30, 40, 62].

Insuficiența perfuziei celulare se va resimți în primul rînd la nivelul țesuturilor cu metabolism intens și cu hrănire prin sistem de irigație postcapilară *(sistemul portal* și *rete admirabilis).* De aceea ficatul, tubii renali și hipofiza — viscere-cheie în susținerea organismului șocat — sînt la om de o nedorită sensibilitate [5, 45, 75].

Circumscrierea homeostaziei la teritoriile unor organe privilegiate se face printr-un macaz de program, învățat și verificat prin selecție și experiență filogenetică. Catecolaminele sînt descifrate de receptori cu o anumită dispoziție spațială, iar recepția întregului fascicul hormonal este realizată de receptori dispuși intramembranar, intranuclear sau/și pe liniile enzimatice. Această modalitate comportamentală s-a încrustat în codul genetic, dar este într-o continuă perfectare sub ochii noștri. Cu siguranță că *sistemul uman de răspuns la agresiune* va fi în viitor mult mai echilibrat și mai economic, mai eficient, mai „cibernetizat", fără numeroasele contradicții și imperfecțiuni pe care i le cunoaștem în prezent și care ridică atît de grele probleme de terapeutică.

Privilegiile actuale nu includ la om toate organele de necesitate ultravitală imediată ; dacă creierul și cordul sînt viscere bine protejate, plămînul nu se bucură încă de o suficientă protecție, devenind astăzi zona critică a șocului la om [41, 50]. Dar o și mai evidentă dovadă că „înțelepciunea organismului" este încă incompletă o constituie sacrificiul mult prea costisitor pe care îl face în dauna rinichiului, intestinului, pancreasului și ficatului ; pentru această „jertfă benevolă" ce se comite în timpul unei stări de șoc organismul va trebui să plătească foarte repede un tribut, pe care nu întotdeauna este în stare să-l onoreze.

3.2 TEORII FIZIOPATOLOGICE

De-a lungul vremii au existat numeroase teorii explicative ale fenomenologiei șocului. Aproape toate i-au lăsat moștenire cel puțin cîte una din verigile fiziopatologice ce s-au verificat apoi în timp prin practică și care se înlănțuiesc în schema comună a înțelegerii actuale a șocului.

3.2.1 TEORII IZOLATE

Se spune că sînt tot atîtea teorii ale fiziopatologiei șocului cîte tipuri de șoc au fost descrise. De aceea încercările de generalizare a uneia dintre teorii s-au izbit de critici numeroase ulterioare. Dintre teoriile care au rămas în prezent în discuție merită reamintite :

(i) *Teoria insuficienței cardiace,* valabilă, fără discuție, în șocurile cardiogene ; dar rolul scăderii *DC* a fost extins apoi ca factor major de gravitate și la toate șocurile noncardiogene și, chiar dacă adversarii acestei teorii subliniază că *scăderea DC este adesea numai consecința perturbațiilor reodinamice periferice,* pare unanim admis că susținerea miocardului este în practică utilă în toate varietățile de șoc.

(ii) *Teoria endotoxinică.* Orice hipovolemie cu hipoxie blochează *SRE,* care nu mai detoxifică ceea ce primește, în special de la flora intestinală ; toxinele acumulate în sînge

Scanned with OKEN Scanner

generează apoi toate tulburările reodinamice şi viscerale. Deşi antibioticele nu conferă o protecţie evidentă în orice tip de şoc, teoria este încă larg acceptată.

(iii) *Teoria histaminică* s-a menţinut pînă cînd s-a stabilit că histamina este rapid inactivată în sînge, iar antihistaminicele nu au adus mari foloase în clinică ; în prezent această teorie este reluată, stabilindu-se că eliberarea de histamină este foarte scăzută la animalele în prealabil adaptate experimental la şoc.

(iv) *Teoria vasospasmului* susţine ca verigă fundamentală în şoc vasoconstricţia catecolaminică.

(v) *Teoria CID* consideră că blocajul trombotic al microcirculaţiei este evenimentul esenţial al stării de şoc.

(vi) *Teoria metabolică* subliniază importanţa suferinţei enzimatice şi membranare celulare ; poate fi criticată, reamintind că suferinţa celulară este consecinţa perfuziei inadecvate a microcircluaţiei. Cu toate acestea, chiar dacă nu începe celular (în accepţiunea clasică şi actuală a conceptului de şoc), şocul se *proiectează însă întotdeauna şi de la început în spaţiul intracelular.*

(vii) *Teoria nervistă ca şi cea endocrină* au pregătit terenul înţelegerii actuale a fenomenologiei prin teoria cibernetică a şocului.

Faptul că nici una dintre teoriile emise nu poate explica totul se datorează în primul rînd polimorfismului etiopatogenic şi clinic al stărilor de şoc ; dar din contopirea tuturor acestor teorii se poate întrezări cel puţin o concepţie unitară.

Teoria nervistă a oferit reacţia neurovegetativă a răspunsului la agresiune ; *teoria neuroumorală* a stabilit realitatea nivelului crescut al catecolaminelor ; *teoria vasomotorie* a statuat vasoconstricţia splanhnică iniţială drept un coeficient patologic întotdeauna prezent ; *teoria toxică* a sugerat rolul toxinelor cu origine intestinală ca factor de ireversibilitate ; *teoria stocajului*

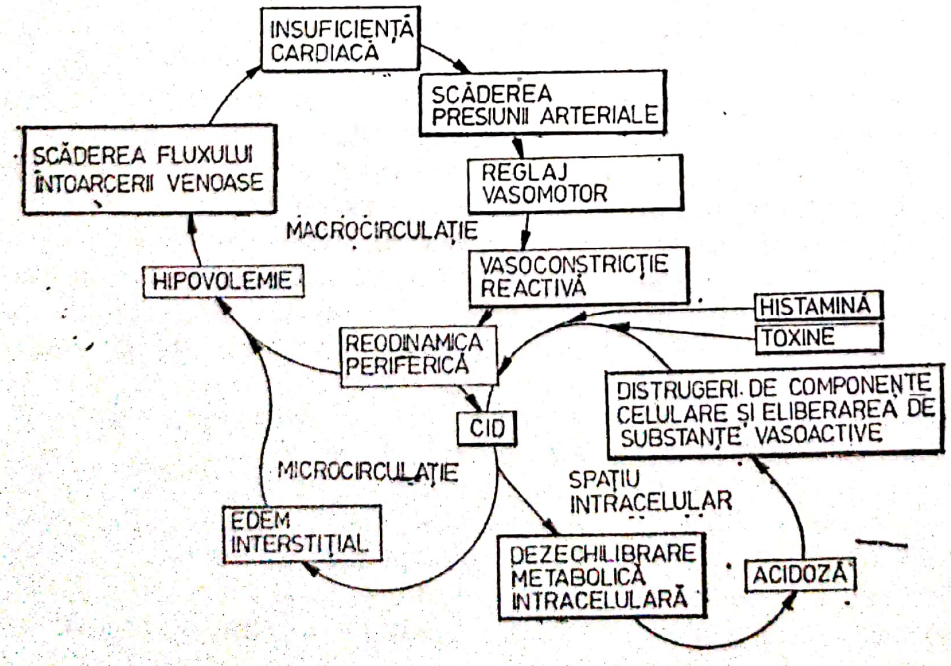


Fig. 3.1. Schema generală a împletirii principalilor parametri hemodinamici şi metabolici conform cu majoritatea teoriilor emise asupra fiziopatologiei şocului.

hidroelectrolitic în zonele traumatizate a subliniat una din cauzele importante ale hipovolemiei ; *teoria metabolică* a hotărît rolul de *marker* prognostic al acidemiei lactice etc.

Cunoştinţele acumulate în ultimele două decade au îmbogăţit conţinutul fiecăreia dintre aceste teorii, ajungîndu-se la adunarea lor într-o teorie unitară care s-ar putea numi *neuroendocrino-vasculo-metabolică* [13, 43, 61, 70, 72, 80].

Datele relativ recente privind fiziologia substanţei reticulate şi a sistemului limbic (teoria nervistă), rolul receptorilor α şi β în dinamica microcirculaţiei (teoria vasomotorie), rolul buchetului „hormonilor tisulari depresori" şi al hidrolazelor (teoria stocajului), inhibiţia sistemului dehidrogenazelor (teoria metabolică) au consolidat *teoria unitară a fiziopatologiei şocului*. În cadrul teoriei unitare au intrat — aducînd reale clarificări — şi cunoştinţele de imunitate, genetică, energetică, cibernetică şi de farmacoterapie din ultimii ani.

Cu toate acestea, etiologia fiecărei stări de şoc aduce de multe ori o notă personală care favorizează un factor patogenic în detrimentul altora [36].

În timpul şocului parametrii reodinamici şi metabolici pot fi modificaţi atît de mecanismele lezionale, cu tendinţă deteriorantă, cît şi de sistemele de reglaj homeostazic, ce caută să niveleze şi să reechilibreze dereglările produse de agentul şocogen.

În figura 3.1, în buclele din stînga sînt incluşi parametrii macro şi microcirculaţiei ; bucla din dreapta jos include parametrii tisulari, mult mai greu de măsurat în condiţii clinice, deşi aceştia sînt factorii determinanţi ai gravităţii stării de şoc.

Aceeaşi factori pot acţiona în sisteme diferite, unele dintre ele agravîndu-se între ele (de exemplu, sistemele kininelor şi lizinelor), iar altele echilibîndu-se între ele (de exemplu, sistemele litice cu cele coagulante) ; aceiaşi factori pot acţiona diferit în momente diferite ale stării de şoc. De aceea este greşit să se sublinieze prea mult importanţa unor evenimente biologice luate separat (şi să se elaboreze în consecinţă şi „legi" terapeutice), uitîndu-se astfel că orice sistem, chiar multifactorial, este doar un singur instrument al unei uriaşe orchestre.

Deşi fenomenul complex ce poartă numele de şoc nu are o axă fiziopatologică unică, sînt chiar „momente fiziopatologice" tipice care pot fi descrise ca unanim valabile.

3.2.2 MOMENTE FIZIOPATOLOGICE TIPICE

O întrebare deranjează pe toţi cei care încearcă să găsească făgaşele actuale ale acestui complex fenomen : mai poate exista ceva comun între cele peste o sută de tipuri de şoc descrise în literatura medicală ? Polimorfismul lor etiologic descurajează, dar în realitate nu trebuie uitat că „organismul uman nu este poliglot" *(Laborit)* în privinţa mecanismelor sale fiziopatologice fundamentale. Există o reacţie generală de răspuns, calitativ comună oricărui tip de conflict între organismul uman şi mediul său ambiant. Sincronizarea armonioasă a tuturor verigilor reacţiei sistemice de răspuns poate adeseori restabili situaţia de

Scanned with OKEN Scanner

plecare în cadrul unei *ROPA* sau a unei *RSPA*.

În cazul conflictelor generatoare de şoc, intensitatea agenţilor leziunali forţează şi dezorganizează verigile adaptative, *modificînd calitativ reacţia de răspuns*, care devine nesincronizată, disarmonică şi evolutiv deteriorantă pentru macrosistem.

Sînt cîteva *momente fiziopatologice* comune întîlnite în majoritatea varietăţilor de şoc :

(i) *Deficitul de VSCE*, real sau relativ, se conjugă întotdeauna cu scăderea, primitivă sau secundară, a *DC* şi cu creşterea rezistenţei periferice ; veriga catecolaminică închide aceşti factori într-un mare inel hemodinamic autoagravant.

(ii) Stimulatorii principali ai descărcării de catecolamine : *hipovolemia, hipoxia, acidoza lactică* etc. constituie coeficienţi patogenici constanţi ai stărilor de şoc (necorectarea lor întreţine eliberarea catecolaminelor în exces).

(iii) *Perturbaţiile reodinamice* ale sectorului microcirculaţiei reprezintă suferinţa majoră a stărilor de şoc ; aici este tulburată aprovizionarea cu energie şi cu substanţă a celulelor.

(iv) *Hipoxia celulară* abate catenele enzimatice spre procesele de fermentaţie ; consecinţa este o energogeneză insuficientă în faţa marii solicitări care este impusă macrosistemului şi o acumulare excesivă de deşeuri metabolice, conducînd la acidoză. În hipoxie celulele acumulează protoni, iar aminele vasoactive extravasculare (histamina şi serotonina) activează kininele vasoactive plasmatice ; hipoxia, acidoza, hipercatecolaminemia şi hipercortizolemia îşi potenţează efectele toxice, care se manifestă cu maximă gravitate în special pe miocard [64].

(v) *Acidoza progresivă*, atingînd punctul critic al sistării vieţii celulare, generează necroze focalizate, apoi fuzionate şi, în final, generalizate.

(vi) *Hipotensiunea*, ca simptom, are o importanţă secundară : stări de şoc, aparent „compensate" după criteriul *PA*, se pot însoţi de o perfuzie celulară ineficientă. Vechiul termen „şoc hipertensiv" ascunde de fapt o gravă suferinţă celulară, datorită unei vasoconstricţii excesive. Este de preferat o *PA* scăzută, dacă perfuzia celulară este asigurată. Adevărata „compensare" trebuie urmărită la nivel intracelular.

(vii) *Suferinţa celulară*. Indiferent de cauză şi de meandrele evolutive ale stărilor de şoc, se ajunge — se pare destul de repede — la suferinţa celulară ; sînt perturbate lanţurile de *ADN* ale codului intracelular, catenele enzimatice citoplasmatice şi, în cele din urmă, şi membranele, pierderea arhitectonicii acestora echivalînd cu dezorganizarea ireversibilă a celulei.

3.3 ETAPIZĂRI TOPOGRAFICE ŞI DINAMICE

Fiziopatologia şocului a pasionat generaţii de clinicieni şi de cercetători, dar tratamentul a rămas adesea ori empiric ; iar dacă în ultimele două decenii tratamentul raţional a cîştigat teren, aceasta se datoreşte desigur tot fiziopatologiei, dar mult mai profund înţeleasă şi împinsă peste pragul labirintului celular.

Modificările circulatorii au impresionat dintotdeauna, dominînd tabloul clinic al stărilor de şoc de la debut pînă la reechilibrare sau exi-

Scanned with OKEN Scanner

tus. În schimb, perturbațiile intracelulare nu capătă un relief clinic direct sau poate interceptarea actuală a semiologiei nu le acordă încă ceea ce, în realitate, le-ar aparține; dealtfel suferința celulară se trădează în cele din urmă și clinic, dar mediată tot prin tulburări circulatorii. De aceea și fiziopatologia șocului este încă dominată în clinică de *modificările circulatorii*, numai că de la simpla hipotensiune (sau de la confuzul termen de colaps) s-a pătruns definitiv în înțelegerea acestor modificări în spațiul microcirculației, a cărei exprimare clinică este în prezent binecunoscută. A început elaborarea unei *microfiziopatologii intracelulare a șocului (Șuteu)* ce oferă o inserție terapeutică de o sporită eficiență.

Factorii șocogeni modifică brutal circulația fluidelor în organism. Însești actele operator și anestezic reprezintă zilnic o deliberată „violare a homeostaziei" *(Byrne)*, care nu rareori poate aduce pacientul în stare de șoc. Sînt cunoscute determinările izotopice volemice efectuate în operații lărgite pentru neoplasme, ca și pentru colecistectomii sau vagotomii și piloroplastii: eritrocitele pot să scadă cu pînă la 15%, plasma cu pînă la 24%, iar fluidul total extracelular cu pînă la 15% [76, 77].

3.3.1 ETAPIZAREA TOPOGRAFICĂ

După intensitatea, durata și spațiul topografic afectat, orice șoc parcurge două mari etape foarte puțin defazate:

- etapa extracelulară;
- etapa intracelulară.

Etapa extracelulară cuprinde totalitatea modificărilor reglajului neuroendocrin și ale circulației fluidelor sistemice, ale microcirculației, ale circulației limfatice și ale celei interstițiale.

Etapa intracelulară se angrenează rapid cu precedenta, prin avalanșa de mesageri informaționali, care traversează membranele și au puncte de inserție pînă în intimitatea lanțului polinucleotidic al codului genetic; această etapă cuprinde totalitatea modificărilor de reglaj intracelular a catenelor enzimatice.

Efortul organismului urmărește ca perturbările spațiului extracelular să nu afecteze vital parametrii mult mai sensibili filogenetici ai spațiului intracelular. De aceea generalizarea stării de șoc la masa celulară activă a întregului macrosistem oferă două avantaje:

(i) solicitarea energetică a tuturor subsistemelor celulare pentru neutralizarea energiei șocogene;

(ii) dispensarea și diluarea perturbării parametrilor spațiului extracelular, care sînt astfel mai ușor corectați de totalitatea celulelor.

Spațiul celular apare ca principala *scenă lezională* unde se decide victoria sau înfrîngerea în fața perturbațiilor stării de șoc. Pînă nu demult se considera că celula suferă numai în fazele tîrzii ale șocului și accentul terapeutic era pus numai pe hemodinamică. Studiile experimentale și clinice ale ultimilor ani au stabilit că înaintea altor semne de scădere a perfuziei tisulare (de exemplu, hipotensiunea și scăderea fluxului urinar) apare *acidoza lactică*, expresie a sacrificiilor metabolice celulare precoce. De asemenea s-a constatat experimental, prin monitorizare, că potențialul trans-

membranar scade, iar pompele ionice selective sînt blocate imediat după impactul agentului şocogen cu macrosistemul. Materialul acid, hidrolazele lizozomiale, polipeptidele, adenilaţii, potasiul, endotoxinele inundă foarte repede mediul intern, agravînd leziunile membranare şi alterînd fluiditatea sanguină. La scurt timp după debut s-au izolat anticorpi anti-*ADN*, ai căror titru urmăreşte fidel severitatea şocului ; prezenţa lor trădează un *atac autoimun rapid asupra matricei genetice* a sintezei proteice şi a sistemului de coordonare celulară [7, 53].

Ca în orice schematizare, etapele fiziopatologice, comune oricărui tip de şoc şi propuse în continuare, nu sînt decît instantanee fixate artificial ale unui fenomen de o binecunoscută plasticitate evolutivă :

(i) *Etapa declanşării reacţiei neuroendocrine*, care cuprinde :

- subetapa recepţiei lezionale ;
- subetapa circuitelor integrative centrale ;
- subetapa eferenţei neurohormonale.

(ii) *Etapa hemodinamică*, ce conţine :

- subetapa sistemică ;
- subetapa microcirculaţiei ;
- subetapa interstiţial-limfatică.

(iii) *Etapa celulară*, ce se subdivide în :

- subetapa metabolică de efort ;
- subetapa metabolică de epuizare ;
- subetapa leziunilor ireversibile structurale.

Între aceste etape există o ierarhizare, o intercondiţionare şi o simultană translaţie în timp (fig. 3.2).

În evoluţia ei, fiecare subetapă parcurge o fază de modificări lezionale funcţionale şi apoi structurale reversibile, iar după aceea, ireversibile. Intensitatea leziunilor structurale creşte de la nivelul biochimic la cel leptonic şi histologic, căpătînd, în final, relieful macroscopic anatomoclinic. Fiecare dintre aceste etape şi subetape formează, cu toate riscurile discontinuităţii, subiectele separate ale capitolelor 4, 5, 6, 7, 8 şi 9.

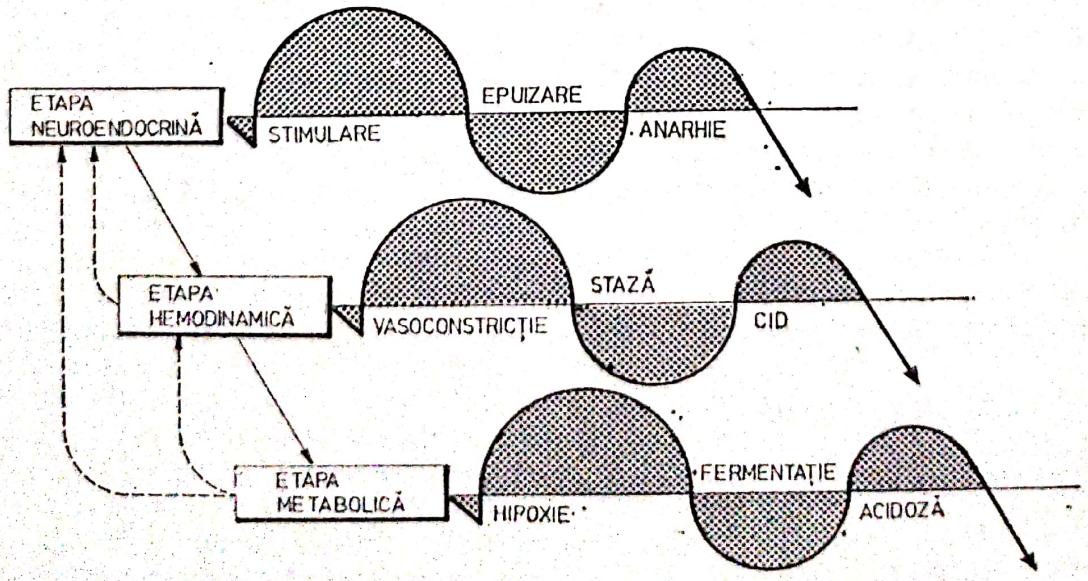


Fig. 3.2. Defazarea celor trei etape de evoluţie a intensităţii stării de şoc.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.2 SCHEMA FIZIOPATOLOGICĂ GENERALĂ

Foarte simplificată, schema sintetică a fiziopatologiei stării de şoc poate fi următoarea (fig. 3.3) : factorii şocogeni oferă o *informaţie lezională acută* care străbate rapid căile neuronale specifice ale lemniscurilor, dar mai ales căile nespecifice *(SRAA)*, pînă la *dispeceratul corticodiencefalohipofizar ;* aici se eliberează *comanda generalizatoare*, a cărei expresie periferică este creşterea brutală şi susţinută a concentraţiilor plasmatice ale *epinefrinei, norepinefrinei şi cortizolului.* Aceşti mesageri chimici dirijează redistribuţia fluidelor şi a catenelor enzimatice intracelulare. Datorită colmatării microcirculaţiei cu sînge stagnant şi hipercoagulabil (în special în plămîn, intestin, rinichi, ficat, piele etc.) se accentuează (sau în unele tipuri de şoc se iniţiază) scăderea *VSCE.* Perturbaţiile microcirculaţiei presupun atît modificări vasculare (spasm, dilataţie şi atonie cu disinergismul sfincterelor pre şi postcapilar), cît şi modificări ale fluidului sanguin (stagnare, *sludge*, *CID*, fibrinoliză). Consecinţa este suferinţa celulară imediată, deoarece *hipoxia* determină de la început fermentaţia glucidică cu apariţia *acidozei* şi desfacerea sacilor lizo-

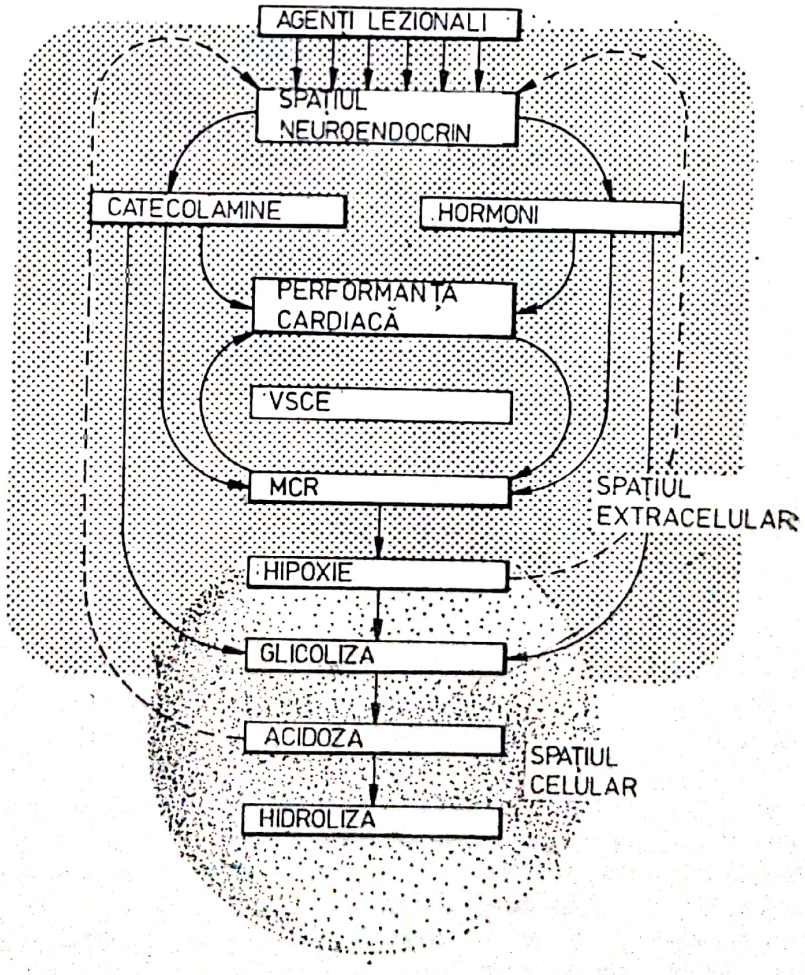


Fig. 3.3. Schema generală a axei fiziopatologice a şocului.

Scanned with OKEN Scanner

zomiali, care, eliberînd enzimele digestive hidrolazice, dezorganizează şi distrug celula.

Mult concentrată, axa fiziopatologică descrisă este *calea comună* a oricărui tip de şoc, care însă nu este obigatoriu parcursă pas cu pas. La răspîntiile cele mai importante sînt numeroase drumuri colaterale ce pot intra în această cale comună; de asemenea sînt posibile şi *salturi* peste unele etape. Şocurile traumatic, combustional şi hemoragic par să respecte cel mai bine întreaga axă, dar sînt foarte multe tipuri de şoc care încep calea comună de la una din multiplele ei verigi patogenice. Astfel, şocul cardiogen debutează cu deficitul pompei centrale, şocul anafilactic, cu plegia arborelui vascular, pe cînd „şocul adrenalinic", cu vasoconstricţia microcirculaţiei şi epuizare metabolică celulară, iar şocul de strivire, cu inundaţia toxemică etc. Oricum s-ar petrece evenimentele, condiţia realizării unei stări de şoc trebuie respectată: *o perturbaţie a spaţiului extracelular, care să se reflecte în spaţiul celular, conducînd la o suferinţă energetică de mare intensitate.* Altfel spus, cel puţin ultimele verigi ale căii comune trebuie parcurse obligatoriu de o stare reală de şoc: *suferinţa reodinamică a microcirculaţiei şi suferinţa enzimatică intracelulară.* De aceea leziunile ce se adresează de la început numai etajului neuroendocrin de reglaj sau numai etajului celular de efort metabolic nu pot genera stări de şoc (fig. 3.4).

Se ştie că, de obicei, traumatismele craniocerebrale şi intoxicaţiile celulare enzimatice nu generează stări de şoc; în schimb şocul poate fi declanşat de orice perturbaţie care aduce modificări de un anumit

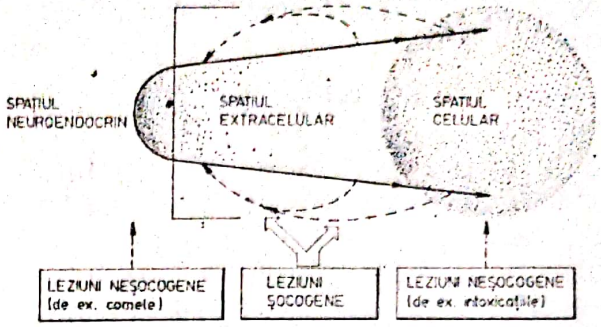


Fig. 3.4. Spaţiul de acţiune al leziunilor şocogene şi neşocogene.

grad ale spaţiului extracelular. Un exemplu sugestiv îl oferă *CID*, care, singură, apărută ca episod de debut, poate conduce, în circumstanţe patologice variate, la tablouri de şoc. Pot fi amintite cîteva stări de şoc care încep prin *CID*: şocul obstetrical (sindromul de defibrinare în apoplexia uteroplacentară şi hipofizară), şocul din pancreatita acută hemoragic-necrotică, şocul din virozele acute şi din pneumocociile acute (sindromul *Waterhouse-Friederichsen*), şocul din hematoamele retroperitoneale etc.

Se pare că la şocul bacterian atacul iniţial se petrece direct asupra celulei şi că este unul dintre cele mai *interiorizate* tipuri de şoc. Dacă unele studii experimentale anterioare demonstrează efectul protector al denervării splanhnice şi al agenţilor antiadrenergici, în şocul traumatic şi în cel endotoxinic, recent, cu acelaşi model, dar folosindu-se *E. coli* vie în DL_{80}, deşi nu a mai apărut vasoconstricţia splanhnică, suferinţa celulară a fost neprotejată (au scăzut *p*H-ul şi gradientul arteriovenos al oxigenului), iar mortalitatea şi leziunile intestinale au fost aceleaşi. Aceasta evidenţiază un atac celular direct în situaţii asemănătoare cu ceea ce se petrece la om [31].

Scanned with OKEN Scanner

3.3.3 ETAPIZAREA DINAMICĂ

După schema fiziopatologică topografică statică a fenomenologiei șocului, este obligatorie prezentarea schémei dinamice, care prilejuiește o reîntîlnire cu sinusoida.

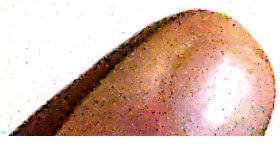
Informația șocogenă recepționată la periferie este transmisă prin căi centripete specifice și nespecifice (somato-vegetativ-umorale) la etajul diencefalocortical, unde, datorită brutalității stimulilor (inadecvați, nociceptivi), se instalează o inhibiție supraliminară de *protecție temporară* (pe fondul obișnuit al ocluziei fiziologice de repaus).

Apare un interval de timp care a căpătat denumiri numeroase: *șoc imediat (Selye), depresiune imediată, colaps vegetativ, sindrom leziunal primar (Laborit), dezechilibru postagresiv imediat (Teodorescu-Exarcu).* Oricum s-ar numi, acest interval pasager este caracterizat printr-o scădere a tonusului funcțional al neuronilor centrilor cortico-vegetativi, o stare de siderare obiectivată printr-un mănunchi de „*H*"-uri binecunoscute: hipoestezie cutanată, hiperreflectivitate osteotendinoasă, hipotermie, hipovolemie, hipotensiune, hipoxie, hipoglicemie, hipocloremie etc. Se produc și inhibiții funcționale reflexe ale ficatului, rinichilor, alterarea permeabilităților și schimburilor active membranare etc., toată această furtună homeostazică inițială avînd un mecanism reflex sigur și unul umoral probabil (acetilcolinic, histaminic etc.).

Modificările brutale amintite generează noi *coeficienți patogenici (Teodorescu-Exarcu)* sau „stimuli de ordinul al II-lea", care amplifică pe cei inițiali (de exemplu, hipovolemia și hipotensiunea, datorate stagnării intravasculare prin pierderea tonusului vasomotor, se adaugă la o hipovolemie inițială prin pierdere reală de sînge, plasmă etc.). Pentru șocul bacterian s-a emis ipoteza că hipotensiunea inițială, caracteristică depresiunii imediate, s-ar realiza prin acțiunea lipopolizaharidului bacterian, la circa două minute, prin intermediul sistemului complementului (vezi 4.11).

Sesizați de cîmpurile interoceptoare (endovasculare și intratisulare), „stimulii de al II-lea ordin" sînt adiționați sintropic cu *stimulii leziunii șocogene inițiale* (care emit permanent) și ajung la același *spațiu diencefalocortical.* Între timp, aici ocluzia fiziologică a fost rapid „spălată" prin hipertonia *SRAA*, care a determinat desincronizarea corticală violentă de tip alertă *(arousal).* Starea de *vigilitate corticală alertată* — specifică șocului precoce (vechiul stadiu „erectil") — determină și o hiperactivitate a sistemului centrencefalic, cu care apoi se întreține prin reverberație. În cadrul acestui sistem centrencefalic, *hipotalamusul posterolateral* (ortosimpatic) constituie un fel de poartă comună a stimulilor activatori primiți de la talmus, formațiunile limbice și zonele izocorticale, după a căror integrare comandă hipertonia *sistemului ergotrop catecolaminic și a sistemului hormonal catabolic hipofizosuprarenalian.* Se petrec cunoscutele redistribuții hemodinamice sistemice și în microcirculație, iar celulele încep efortul metabolic energogen. Panta ascendentă a primei bucle pozitive a sinusoidei atinge un maxim care marchează limita resurselor ergonale ale organismului; este limita fazei de *șoc reversibil precoce* (vezi 1.5.3 și fig. 1.14).

Pe panta descendentă, asimetrică, a primei bucle pozitive organismul



Scanned with OKEN Scanner

continuă să se menţină în plin efort, dar se constată o tendinţă de descreştere lentă. Este faza de *şoc reversibil tardiv*, etapa cea mai lungă şi mai des întîlnită clinic, care necesită o asistenţă terapeutică avizată, deoarece conţine germenii declinului.

Următoarea fază începe cînd sinusoida taie linia echilibrului fiziologic şi parcurge bucla negativă: este faza de *şoc reversibil refractar*. Reversibilitatea este încă posibilă numai dacă depresiunea maximă pe care o atinge sinusoida mai poate fi compatibilă cu viaţa, la un nivel de unde organismul mai are răgazul să-şi mobilizeze mecanismele ergonale de întoarcere la echilibrul fiziologic. Încadrarea în limitele fiziologice admise se va face după cîteva oscilaţii amortizate, în cazul păstrării reversibilităţii. La fel de posibilă este însă şi evoluţia ireversibilă, depresiunea buclei negative adîncindu-se continuu spre niveluri incompatibile cu viaţa *(şoc ireversibil)*. Dinamica oscilantă a sistemului corticocentrencefalic a trecut între timp de la starea de *alertă* din şocul precoce, la *inhibiţia activă metabolică internă* în stadiul de şoc tardiv, apoi la *inhibiţia externă pasivă* în stadiul de şoc refractar şi la *anarhie*, cu apariţia finală de leziuni structurale neuronale, în stadiul de şoc ireversibil (vezi 4.6).

Această dinamică oscilantă corticală a stării de şoc este respectată de toate celelalte niveluri ierarhic asamblate: centrii subcorticali şi sistemele endocrin, hemodinamic, metabolic etc. (fig. 3.5).

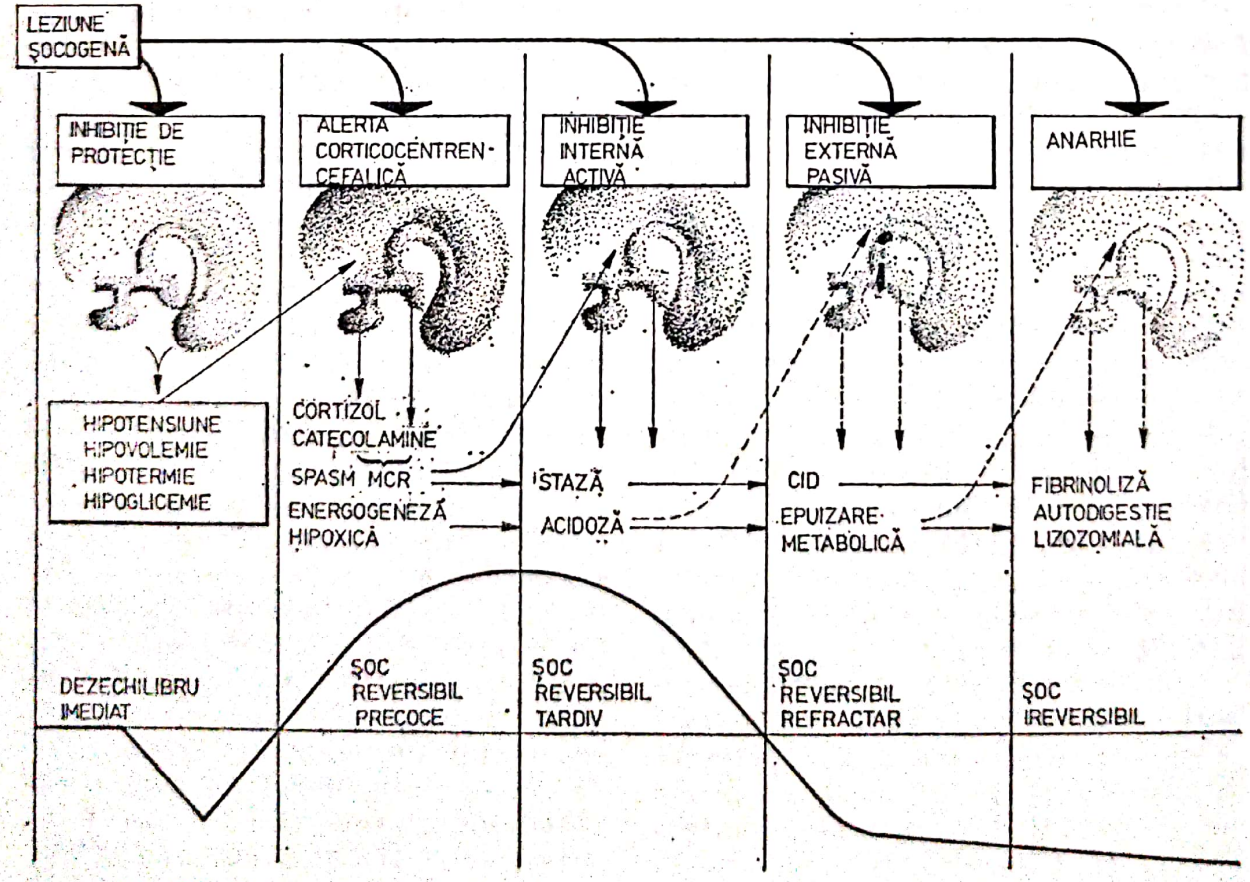


Fig. 3.5. Dinamica stării de şoc ierarhizată vertical şi stadializată orizontal.

Scanned with OKEN Scanner

3.4 VERIGI FIZIOPATOLOGICE FUNDAMENTALE

Aspectul evolutiv al stării de şoc depinde de următorii parametrii :

(i) volumul de fluid pierdut (în valoare absolută) ;

(ii) structura fluidului pierdut (cantitatea de proteine, electroliţi etc.) ;

(iii) rapiditatea pierderii volemice (gradientul şi durata menţinerii hipovolemiei).

3.4.1 IMPORTANŢA VOLUMULUI DE FLUID CIRCULANT PIERDUT

Scăderea *VSCE*, reală şi relativă, contează în primul rînd ca valoare absolută (tabelul 3.1, vezi şi tabelul 7.3).

Tabel 3.1 REFLECTAREA ÎN INTENSITATEA CÎTORVA PARAMETRI VITALI A CANTITĂŢII ABSOLUTE DE FLUID SANGUIN PIERDUT

	Pierderi ale VSCE			
	<10%	10-20%	20-30%	>30%
Debitul cardiac	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Rezistenţa periferică	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑
Returul venos	—	↓	↓↓	↓↓↓
PVC şi *PA*	—	↓	↓↓	↓↓↓
Tahicardia	—	++	+++	+++
Irigaţia tisulară	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Hipoxia	—	±	++	+++
Acidoza	—	—	+	+++
Fluxul urinar	—	↓	↓↓	↓↓↓
Temperatura cutanată	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓

Este adevărat că pierderile exteriorizate (hemoragie vasculară, hematemeză sau/şi melenă, vărsături incoercibile, diaree profuză, transpiraţii mari, plasmoragia arşilor etc.) sînt evidente dar nu întotdeauna tot atît de uşor de apreciat cantitativ. Cînd se fac acumulări fluidice în seroase (hemoperitoneu, hemopericard, pleurezii etc.), aprecierea este şi mai dificilă. Cu atît mai greu este să înţelegem volemic sechestrele apărute prin redistribuţii primitive intersectoriale (exudate, ocluzie, tromboembolii masive, pancreatită, anafilaxie etc.). La întrebarea lui *Cannon,* pusă în 1923 : „unde se află sîngele care fuge din circulaţie", nici astăzi nu se poate găsi în clinică un răspuns întotdeauna exact.

O pierdere reală de fluid este urmată rapid de o reumplere pe seama lichidului extravascular şi poate fi cu succes compensată prin aport exogen terapeutic. O scădere a *VSCE* datorită unei redistribuţii primitive intersectoriale este însă însoţită de un prognostic mai puţin optimist ; pe de o parte, debutează prin însăşi anarhia mecanismelor naturale de compensare spontană, iar pe de altă parte terapia de reumplere volemică este aproape întotdeauna în contratimp cu dinamica patologică a deplasărilor endogene de fluide, ducînd deseori la o supraîncărcare globală.

Hemoragia externă este prototipul reducerii acute şi izotonice de volum intravascular. Urmează donaţia fluidică a spaţiului interstiţial care, în hemoragiile moderate, poate să readucă volumul sanguin la normal în 20-40 ore.

Arsura, traumatismul, peritonitele, pancreatita, ocluzia sînt însă situaţii în care drumul transcapilar al fluidelor este parcurs în sens invers : spaţiul interstiţial este hipertrofiat printr-un *sechestru parazitar,* generat de atragerea din plasmă a apei,

a electroliţilor şi chiar a proteinelor, cînd permeabilitatea selectivă a capilarului cedează.

3.4.2 GRADIENTUL PIERDERII DE FLUID CIRCULANT

Trăsăturile răspunsului hemodinamic şi metabolic, comune tuturor stărilor de şoc, sînt strîns corelate cu *rapiditatea scăderii VSCE*. Între o hemoragie rapidă şi una lentă există deosebiri calitative în ceea ce priveşte principalii parametri homeostazici, chiar dacă în valoare absolută pierderea de *VSCE* este aceeaşi *(Bassin, Vladeck)*.

În clinică se poate fixa un *criteriu convenţional de patru ore:* dacă scăderea *VSCE* urmată de generarea unei stări de şoc se produce în mai puţin de patru ore se consideră că *pierderea volemică este rapidă;* dacă motivele scăderii *VSCE* persistă mai mult de patru ore se apreciază că *pierderea volemică este lentă şi prelungită.*

După *rapiditatea pierderii de fluid,* pentru a dirija terapeutica trebuie gîndite întotdeauna în clinică următoarele deosebiri fiziopatologice:

(i) Chiar dacă spolierea volemică totală este mai mică într-o pierdere rapidă decît într-una lentă, în pierderea rapidă *VSCE* şi mai ales *indexul volumului sanguin circulant central* este mult mai scăzut, deoarece redistribuţiile compensatorii nu au timp să intervină. *O pierdere lentă, chiar cu mult mai importantă cantitativ, este întotdeauna mai bine suportată* (deoarece are timp să se răsfrîngă şi în spaţiul extravascular). Volumul circulant central se reduce cu circa două treimi din volumul sanguin total la o spoliere rapidă şi cu numai jumătate după una lentă [77].

(ii) La o pierdere volemică rapidă, *DC, IC, debitul-bătaie, PA* şi *PVC* scad mai repede şi mai profund şi revin mai lent la valorile normale; numai *PA,* datorită unei vasoconstricţii intense, depăşeşte, în etapa de compensare, valorile obţinute după o pierdere volemică lentă. *Se pare că intensitatea vasoconstricţiei (deci şi a descărcării de catecolamine) este direct proporţională cu gradientul de pierdere volemică.*

(iii) Scăderea brutală a *DC* şi a *debitului-bătaie* la pierderile volemice rapide exprimă probabil reducerea acută a *returului venos* (ceea ce explică de fapt scăderea volumului sanguin central).

(iv) Între volumul sanguin circulant central, *VSCE* şi *PVC* nu sînt corelaţii strînse; la început *VSCE* scade, dar *PVC* creşte, probabil prin mecanismele neurogene ale tonusului venos. Cînd *VSCE* se reface şi *DC* creşte, returul venos este sigur crescut, iar *PVC* poate fi mare, deşi de cele mai multe ori este scăzută (ventriculul drept şi mica circulaţie nu mai barează returul venos).

(v) Volumul-bătaie al ventriculului stîng creşte, mai ales prin îmbunătăţirea sistolei (efecte inotrope pozitive intrinseci şi extrinseci) la pierderile lente, pe cînd la pierderile rapide se obţine numai o creştere temporară prin accelerarea ritmului, adică înrăutăţirea diastolei; suferinţa ventriculului stîng este mult mai accentuată în pierderea brutală de fluide.

(vi) În pierderile volemice rapide, paralel cu o accentuată scădere a oxigenului periferic disponibil, *p*H-ul arterial scade, $P_a\ CO_2$ sporeşte, iar extracţia tisulară de oxigen, diferenţa *AV* în oxigen şi con-

Scanned with OKEN Scanner

sumul tisular de oxigen cresc și ele cu mult mai mult. Saturația arterială cu oxigen, conținutul total arterial în oxigen și $P_a\,CO_2$ scad în același ritm, indiferent de rapiditatea pierderii volemice.

(vii) Tulburările reologice sanguine apar totdeauna *foarte repede*, ceea ce explică blocajul perfuziei tisulare prin colmatarea microcirculației și suferința celulară chiar în spolierile volemice supraacute; un experiment executat pe cîini prin emisia de 60 ml sînge/kg corp a condus la exanguinarea, în medie în 7-8 minute, *PA* ajungînd la *0* în 5 minute. La valori ale *PA* de 40 mm Hg a apărut *sludge*-ul în arteriolele retiniene; P_aO_2 nu s-a modificat, dar P_aCO_2 a început să scadă prin hiperventilație [76].

(viii) Modificările metabolice depind de circulația gazoasă, plămînul fiind organul critic; *plămînul de șoc* suferă direct proporțional cu durata instalării și menținerii hipovolemiei. În pierderile rapide P_aO_2 rămîne aproape la valorile normale, pe cînd în pierderile volemice lente scade (în același timp se reduce și concentrația hemoglobinei).

(ix) Oxigenul utilizabil (disponibil) periferic scade la circa jumătate în ambele tipuri de pierderi volemice; dacă în pierderile volemice rapide scăderea *DC* poate explica diminuarea eliberării oxigenului la țesuturi, în pierderile lente, în care *DC* este mai puțin afectat, scăderea eliberării de O_2 la țesuturi se datorează cu siguranță unui *blocaj intraeritrocitar al oxigenului* (vezi 7.2.1).

(x) Pierderile volemice rapide conduc la o acidoză accentuată; se pare că hipoxia și acidoza sînt nocive pe cord dar numai la valori mult scăzute (*p*H=7,1), așa că și în acest caz pot fi incriminate, în locul scăderii *DC*, mecanismele eritrocitare de eliberare a O_2-ului.

În pierderile volemice lente în care apare o trahipnee accentuată intră în acțiune mecanismele de stimulare a hiperventilației, iar $P_a\,CO_2$ scade și mai mult. Hipovolemia rapidă conduce la o acidoză accentuată, prin scăderea perfuziei și a cantității eficiente de O_2 utilizabil la țesături. Hipovolemia lent instalată tulbură mai puțin hemodinamica și perfuzia tisulară și, deși cantitatea oxigenului utilizabil la țesături este scăzută, intervin mecanismele pulmonare de eliminare a CO_2-ului, apărînd chiar o alcaloză gazoasă în locul acidozei metabolice.

Concluzii. Rapiditatea pierderii volemice imprimă un *pattern* particular modificărilor hemoreodinamice și metabolice, ale căror trăsături distincte se impun pînă la diferențierea atitudinii terapeutice *(Poisvert, Walters)*.

În pierderile volemice brutale suferă în primul rînd hemoreodinamica (perfuzia tisulară), pe cînd în cele lente suferința pulmonară și cea metabolică sînt mai complex exprimate. Suferința metabolică în pierderile volemice brutale este de tip acidotic necompensat. Pe lîngă compensarea hemoreodinamică, pierderile volemice lente permit și o compensare metabolică (în cadrul căreia mecanismele pulmonare pot instala chiar o alcaloză gazoasă).

În ambele modalități de spoliere volemică axa patologică fundamentală este blocarea sistemului de transport al O_2 și CO_2-ului la verigile plămîn-hematie.

3.4.3 IMPORTANŢA CATECOLAMINELOR

Un fapt ce pare bine stabilit în patogeneza şocului este fluxul catecolaminic, care marchează startul sindromului reacţional. Este fenomenul cel mai rapid, care afectează celulele musculare netede ale microcirculaţiei şi catenele enzimatice intracelulare energogene [66]. Obiectivarea acestui salt al concentraţiei de catecolamine s-a făcut prin dozări plasmatice şi urinare la animale de laborator şi în clinica umană. Cifrele variază, deoarece s-au folosit metode de dozare diferite, încă nestandardizate. S-au raportat creşteri ale catecolaminemiei cu numai 30% în şocuri hemoragice [39], dar şi creşteri de 10 pînă la 35 de ori în şocul postcombustional, la trei ore de la accident [14]; tot în şocul postcombustional s-au remarcat alteori creşteri uriaşe, de 100 pînă la 150 ori, pentru epinefrină şi de 50 ori, pînă la 100 ori, pentru norepinefrină [78]. *Se consideră ca posibilă pentru toate stările de şoc o creştere a catecolaminelor pe o scală de variaţie între 30 şi 300 de ori faţă de nivelurile de plecare* [67, 68].

Marii stimuli ai hipercatecolaminemiei sînt: *hipovolemia* şi *hipoxia*. *Hipovolemia* de numai 10% din volumul intravascular este un puternic stimulent pentru medulosuprarenală, realitate ce trebuie reţinută, deoarece de multe ori hipovolemia pînă la 10% nu se traduce clinic; paloarea şi contracţia venelor periferice în etapa postoperatorie imediată trădează o descărcare de catecolamine, iar valorile normale ale *PA* ne pot induce în eroare *(Mack şi Egdahl)*.

Acidul lactic pare să fie şi el un stimulator direct al medulosuprarenalei [78]; deci acidoza accentuează eliberarea centrală de catecolamine, deşi periferic atenuează efectele acestora.

Hipoxia porvoacă o rapidă stimulare, pe cînd *hipercarbia* este urmată de o creştere lentă dar susţinută a catecolaminelor [20].

Steroizii potenţează răspunsul vascular al catecolaminelor [28], cu care au interacţiuni metabolice complexe (vezi 8).

Anticolinesterazicele accentuează răspunsul catecolaminic periferic, efect produs şi de *serotonină* [42, 55].

Catecolaminele sînt „înţelese" de receptorii lor specifici după răspîndirea histofuncţională a acestora (vezi 5.5.1). Este dirijată astfel redistribuţia interviscerală şi intraviscerală (de exemplu, intrarenală, intrahepatică etc.) a perfuziei. Dar această reacţie rapidă de adaptare se face cu sacrificii mari; apar imediat tulburările reologice ale fluidelor, cu creşterea viscozităţii şi cu apariţia agravantului fenomen al *CID*. Falimentul metabolic celular se va exprima printr-o acidoză progresivă pînă la concentraţia protonică favorabilă digestiei hidrolitice, incompatibilă cu menţinerea funcţiilor şi a integrităţii morfologice celulare.

Ca şi receptorii adrenergici, şi receptorii colinergici par să aibă comportamente funcţionale variate. De exemplu, receptorii colinergici ai celulelor contractile din miocard sînt mai bogaţi în grupări *SH* decît receptorii colinergici ai ţesutului nodal [2, 60, 63]; de aceea atropina blochează mai mult ritmul cardiac decît inotropismul.

Scanned with OKEN Scanner

3.4.4 IMPORTANȚA PERFUZIEI MICROCIRCULAȚIEI

Modificările dinamice la nivelul receptorilor microcirculației reprezintă veriga esențială a stării de șoc. Aici este locul de inserție al catecolaminelor: *joncțiunea mioneuronală sau placa adrenoefectorie.* Hipercatecolaminemia este menținută în șoc de numeroși coeficienți patogeni (hipovolemia necorectată, hipoxia etc.), ce se suprapun și acționează peste limita de timp de la care hipercatecolaminemia devine sigur nocivă, intrînd într-unul din inelele autoagravante fundamentale ale șocului (fig. 3.6). Apare suficient de clară lipsa de logică a unui tratament cu amine presoare („justificată" altădată clinic prin redresarea *PA* sistemice), deoarece ele stau la baza fenomenelor ce trebuie corectate. Astăzi pare unanim stabilit că „nu este esențial ca cifrele presionale să fie optime, dar este esențial ca țesuturile să fie perfuzate cu un anumit debit sanguin optim pe unitatea de volum de țesut" *(Litarczek).*

Tulburările hemodinamice induse de hipercatecolaminemie pot fi didactic studiate la nivelul a trei sectoare: pompa cardiacă, arborele vascular sistemic (arterial și venos)

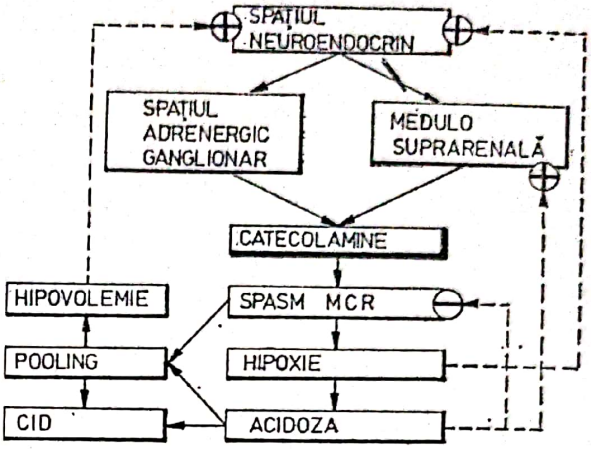


Fig. 3.6. Autoîntreținerea eliberării de catecolamine.

și microcirculația (vezi 5). Coeziunea patogenică se realizează prin blocajul microcirculației (barajul periferic autoîntreținut: *spasm → acidoză → CID → spasm),* care conduce la o insuficiență de întoarcere, închizîndu-se astfel principala buclă vicioasă a hemodinamicii. La un moment dat intră și cordul într-un inel hemodinamic agravant, binecunoscut din fiziopatologia generală, care conduce la insuficiența secundară a acestuia, ceea ce explică și mecanismul șocului cardiogen (fig. 3.7 și 3.8).

Dacă creșterea rezistenței periferice este cauza esențială a perfuziei celulare ineficiente, există o formă particulară de șoc în care

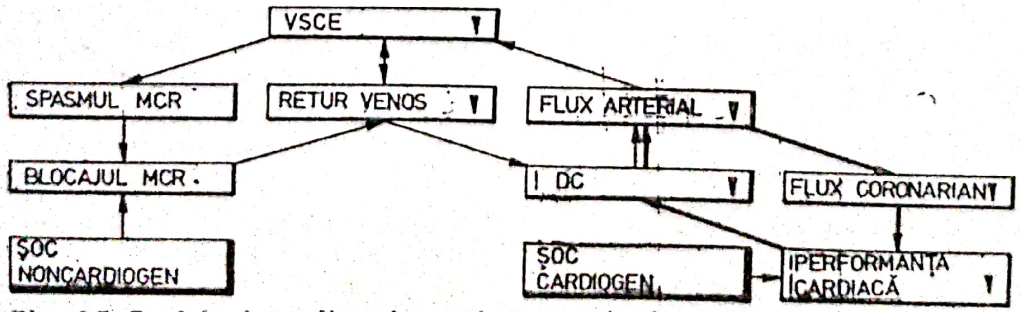


Fig. 3.7. Buclele hemodinamice autoagravante în șocurile cardiogene și neocardiogene.

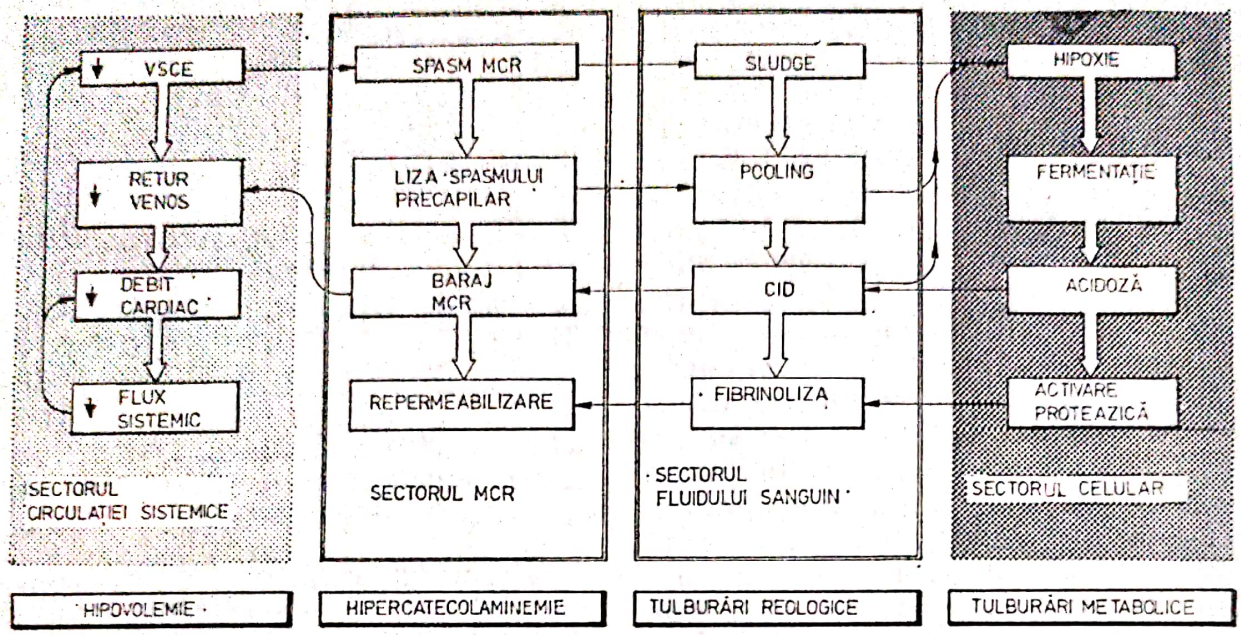


Fig. 3.8. Înlănţuirea cîtorva sisteme hemoreodinamice şi metabolice în şoc.

rezistenţa periferică sistemică nu este afectată : în *embolia pulmonară* un cord efector, cu un retur venos iniţial bun, produce hipertensiune în circulaţia pulmonară, unde leziunea constă de fapt tot în creşterea rezistenţei, dar de această dată în mica circulaţie. Cordul cedează rapid, iar returul venos scade, instalîndu-se şi scăderea *VSCE* în marea circulaţie, în care iniţial nu existau tulburări.

3.5 IREVERSIBILITATEA ŞI ALTE CONTROVERSE

3.5.1 CATECOLAMINELE ŞI IREVERSIBILITATEA

Stadiul de şoc ireversibil a fost comparat cu starea unui organism rezerpinat. În această fază organismul este secătuit de granulele catecolaminice. Indezirabile terapeutic pînă în această fază, catecolaminele ar fi acum mai mult decît necesare, în special pentru rolul lor metabolic energogen. Totuşi ele nu se administrează *ca atare* nici de această dată, din două motive : în primul rînd deoarece catecolaminele exogene nu mai obţin răspuns pe receptori în acest stadiu de şoc (nu mai sînt „înţelese" decît cel mult catecolaminele endogene), iar în al doilea rînd pentru că ele stau încă la „originea stării patologice care trebuie tratată" [37].

Singura posibilitate este *activarea sintezei endogene* de catecolamine. Pentru refacerea depozitelor granulare s-au încercat acizii aminaţi precursori (fenilalanina, *DOPA*, dopamina şi *L*-tirozina), care sînt lipsiţi de acţiuni cardiovasculare [23, 34, 35].

Dintre acestea *L*-tirozina a dat cele mai bune rezultate. Studiul stereotaxic al *SRAA* şi al hipotalamusului posterior după administrarea de *L*-tirozină a evidenţiat refacerea pragurilor de excitabilitate anterioare [37].

Dar nu trebuie uitat că, refăcîndu-şi granulele de catecolamine, organismul îşi poate relua starea de şoc şi de aceea este necesară combaterea în continuare a şocului. Dibenzilina, Hyderginul şi în special Clorpromazina par utile, întrucît stimulează sinteza catecolaminică şi ciclul pentozelor (marele furnizor de funcţii reducătoare), avînd şi efectele litice pe spasmul microcirculaţiei. Sînt necesari însă şi furnizorii exogeni de grupă *SH*, dintre care s-a dovedit eficace compusul *Ag 307* (diclorhidrat de amino-2 (metil-isotioureil) 4-tiazol).

Utilizarea derivaţilor de *IMAO* — care se opun dezaminării oxidative a catecolaminelor, împiedicînd lipoperoxidarea membranelor prin formarea de H_2O_2 — este de asemenea necesară (vezi 8.3.6).

3.5.2 DEFICITUL DE FLUIDE ŞI MEDICAŢIA PRESOARE

Sistemul fluidic fiind conceput ca „un conteiner elastic dotat cu o pompă şi o rezistenţă" *(Hardaway)*, orice decalaj dintre conţinător şi conţinut trebuie corectat. În general, se reumple „conteinerul" cu fluide, dar numai foarte rar această măsură rezolvă singură situaţia critică. Este necesar să se acţioneze şi asupra pereţilor conteinerului. Iniţial, s-a încercat micşorarea volumului conţinătorului cu vasopresoare, atitudine care dădea şi satisfacţie clinică hemodinamică imediată : creşterea *PA* în vasele mari.

S-a înţeles însă repede că în acest mod se agravează o reacţie pe care organismul o execută şi singur, chiar mai mult decît este necesar, ceea ce a impus *combaterea vasoconstricţiei* mai ales în regiunile unde este de-a dreptul periculoasă.

Presiunea ridicată măsurată în arterele mijlocii dă o siguranţă clinică falsă, deoarece periferia suferă cu atît mai mult cu cît vasoconstricţia este mai accentuată. Denumirea de şoc „hipertensiv", considerat un stadiu bine „compensat", ascunde în realitate un pericol grav în sectorul spastic al microcirculaţiei. De aceea s-a şi renunţat în prezent la vechea etapizare : şoc *compensat* (care debuta cu faza „erectilă") şi şoc *decompensat*, terminologie predominant clinică şi bazată nu pe cele mai sigure criterii de evolutivitate a stării de şoc (vezi 1.5.3). *Compensarea hemodinamică nu reflectă suferinţa ţesuturilor, unde se hotărăşte întotdeauna prognosticul şocatului.*

Deficitul de fluide al stărilor de şoc trebuie investigat complet pentru a fi corect interpretat. Adesea sînt necesare investigaţii cu ^{15}Cr pentru eritrocite, ^{125}I-serumalbumină pentru plasmă, ^{22}Na pentru spaţiul extracelular şi ^{3}H pentru apa totală; numai din combinarea tuturor rezultatelor obţinute se poate face o reală estimare a pierderilor şi a deplasărilor sectoriale de fluide.

Deoarece interstiţiul pare că absoarbe un volum hidroionic apreciabil *(Dillon* şi *Fulton)*, reluarea concepţiei *aportului terapeutic obligatoriu de cristaloizi* este „noutatea" atît de demult şi de consecvent susţinută de *Shires*. Dar sînt şi autori care, folosind de asemenea metode moderne de măsurare a fluidelor sectoriale, nu au găsit mari deficienţe volemice în interstiţiu *(Gutelius)*. Şi dacă persistenta dilemă *cristaloizi* sau *coloizi* poate fi practic rezolvată, eventual prin aso-

Scanned with OKEN Scanner

cierea acestora, rămîne însă controversa care la nivel clinic generează multe gesturi în contratimp: *cînd* cristaloizi şi *cînd* coloizi (vezi 6.2).

3.5.3 IREVERSIBILITATEA ŞI INTERVALUL SĂU DE INSTALARE

Pentru a delimita graniţa dintre reversibilitate şi ireversibilitate în stările de şoc s-au căutat multiple criterii clinice, infraclinice şi chiar termodinamice.

Desigur că cele mai folositoare criterii practice ar fi cele clinice; dar această frontieră reversibil-ireversibil, hotărîtă de mecanismele energogene ale menţinerii fenomenului vital, se exprimă clinic încă confuz, cel puţin pentru înţelgerea actuală. Este încă barat cu multe necunoscute drumul cunoaşterii evenimentelor din subsolul celular pînă la scena clinică. Au fost sugerate cîteva criterii: ireversibilitatea ar începe de la valori sub 20 mm Hg pentru *PA*, sub 3 g% pentru hemoglobină, sub valori de 10% pentru hematocrit; clinic, ireversibilitatea poate fi considerată şi la căderea terminală a pulsului ca ritm şi intensitate („a doua bradicardie"), cînd se însoţeşte şi de pensarea *PA*; practic, se poate afirma că ireversibilitatea începe cînd gesturile terapeutice, corect reglate, nu mai au eficacitate controlabilă.

În ultima vreme numeroşi clinicieni corelează strîns severitatea stării de şoc cu nivelul atins de lactatul intraarterial; concentraţia de lactat peste 120 mg% în sîngele arterial semnifică stadiul ireversibil metabolic al stării de şoc *(McLean* şi *Peretz)*.

Au fost emise cîteva „teorii" asupra cauzei generatoare de ireversibilitate: s-a presupus că ireversibilitatea ar fi generată de vasoconstricţia excesivă prin α-stimularea sectorului de rezistenţă din microcirculaţie, care, apoi, accentuează hipovolemia şi hipercatecolaminemia; s-a emis însă şi teoria, aparent paradoxală, a ireversabilităţii prin β-stimulare excesivă [39, 44, 68, 80]. S-a afirmat de asemenea că elementul major al ireversibilităţii ar fi fleboconstricţia *(Gavriliu)*. Totodată s-a emis părerea că hipovolemia necorectată la timp ar fi cauza ireversibilităţii (în general, în şocul experimental, dacă volemia este refăcută sub două ore animalul este recuperat, dar peste 6 ore orice refacere volemică este ineficientă). S-a mai remarcat că progresiunea acidozei este *marker*-ul fidel de severitate al şocului (acidoza trebuie înţeleasă însă ca reflectînd indirect suferinţa metabolică, deoarece alcalinizarea terapeutică a mediului intern este insuficientă dacă nu se ameliorează şi cauzele metabolice ale acidozei). S-a afirmat şi că ireversibilitatea ar fi hotărîtă, pentru orice tip de şoc, de permeaţia intestinală la endotoxine [13]. Se consideră de către unii autori că ireversibilitatea începe cu deteriorarea mecanismului sinusal de menţinere a *PA* [21]. Strict metabolic, ireversibilitatea a fost explicată prin blocajul intrării acidului piruvic ca acetat-activ în ciclul *EMK* [64].

Dar cea mai „la modă" teorie a ireversibilităţii este aceea care consideră momentele de *ruptură intracelulară a sacilor lizozomiali* ca fiind hotărîtoare pentru dezorganizarea şi dezintegrarea celulară [11, 18, 33, 37, 38, 69]. Debutul acestei „digestii anarhice" marchează de fapt

Scanned with OKEN Scanner

decesul, în sfera unui organ, a unui grup celular cu suferință acidotică maximă; apariția fenomenului ca atare (autodigestia hidrolazică celulară) nu semnează obligatoriu prognoza fatală pentru ansamblul organismului, care poate fi încă salvat, dar cu prețul unor cicatrice ireversibile. Lizozomii pancreatici și hepatici par cei mai sensibili la acidoză; la două ore de la ocluzia arterei mezenterice superioare ei se labilizează eliminînd periculoase hidrolaze [19].

Sînt și experimentatori încă sceptici în privința importanței hidrolazelor lizozomiale în șoc; recent, în șocuri hemoragice experimentale tipice, *Schumer* nu găsește în plasmă și în ficat „șarja hidrolazică nocivă" la 2, 4, 6 și 24 ore de la debutul șocului [64].

Este însă incontestabil că — dacă debutul stării de șoc are loc, în general, pe sistemul transportor fluidic extracelular — *momentul declinului se hotărăște intracelular*; cunoașterea acestui moment, atît de utilă clinicii, obligă la o adîncire a înțelegerii „citadelei" celulei șocate (vezi 9).

3.6 ELEMENTE DE CIBERNETICĂ

3.6.1 SISTEM DE REGLAJ AUTOMAT

În organismul uman au loc procese de comandă deservite de *sisteme automate dinamice complexe*; acestea sînt compuse dintr-o țesătură de *circuite elementare de comandă*, cu caracter ciclic, bazate pe schema generală a oricărui *sistem automat cu circuit închis* (cu reacție inversă) (fig. 3.9).

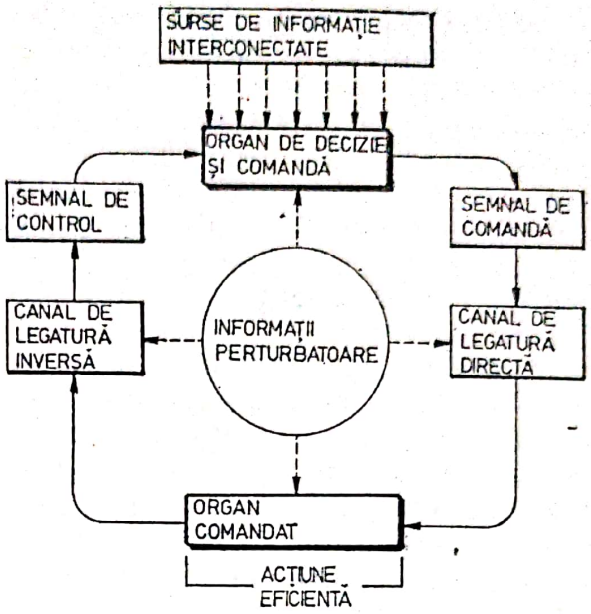


Fig. 3.9. Schema generală a unui sistem automat cu circuit închis.

Organul de comandă emite un *semnal de comandă* pe canalul de legătură directă cu *organul comandat*; acesta va executa o *acțiune*, modificîndu-și starea anterioară primirii semnalului de comandă. Evenimentul produs este raportat pe *canalul de legătură inversă*, sub forma unui *semnal de control*, prin care organul de comandă este înștiințat de noua *stare* a obiectului (pe care-l va comanda din nou conform noilor condiții create).

În realitate, organismul uman lucrează cu sisteme de comandă automată din categoria *sistemelor de urmărire automată* (care includ și sistemele mai simple de reglare automată obișnuită și pe cele de reglare automată după program).

Sistemul de urmărire automată presupune că mărimea de referință pe care o primește organul de comandă variază permanent (în funcție de multitudinea surselor de informații suplimentare din macrosistem), ca și mărimea de stare a

obiectului comandat. În plus, sistemele biologice de urmărire automată, ca și majoritatea celor din tehnică, au în structura lor elemente funcționale *neliniare*, cu o rată mare a perturbațiilor posibile. De aceea sistemele biologice automate au un grad înalt de nedeterminare, adică o entropie informațională crescută.

Procesele de comandă presupun operații de primire, de prelucrare și de transmitere a *informației*. Se consideră informație orice *știre (mesaj)* care comunică un eveniment oarecare. Informația presupune fuziunea unui *suport* fizic și a unei *semantici* [8].

Suportul informației este fenomenul fizic asociat semanticii (aceeași semantică poate fi obținută printr-o telegramă sau printr-un telefon etc.).

Semantica informației este efectul ei psihic (semnificația, sensul, *pattern*-ul, înțelesul ei).

Informațiile *echivalente* au semantică identică și suporți diferiți (același mesaj transmis pe axoni prin curenții *Hermann* traversează sinapsele prin cuante de acetilcolină).

Transformarea unei informații este operația de schimbare numai a suportului, pe cînd *mutația* unei informații presupune schimbarea semanticii acesteia.

Transmiterea informațiilor se face pe baza unui *cod* (legea de transformare a simbolurilor semantice). Așadar, codul este o regulă (o convenție) de corespondență a unor simboluri aparținînd unor sisteme diferite de comunicare *(Couffignal)*.

Circulația informației ca *sens* este asigurată de un purtător material — *semnalul*; acesta conține, în formă codificată, semantica informației pe care este capabil să o transmită. Semnalul are astfel un *aspect informațional* strict semantic, care este convertibil într-o acțiune, și un *aspect energetic*, de suport material, care poate fi măsurat, conservat etc. Transmiterea semnalelor necesită un *emițător*, un *receptor* și un *canal spațial* între punctul de plecare și punctul de sosire a informației conținută în semnale.

Emițătorul și receptorul trebuie să fie acordați între ei (să cunoască același cod).

3.6.2 SISTEM BIOLOGIC AUTOMAT

Pe lîngă *substanță* și *energie*, organismul face și un schimb continuu de *informații* cu mediul exterior. Informația reprezintă astfel un tip particular de relații între procesele materiale, neputînd exista în afara acestora [8, 78]. Toate operațiile (transmiterea, combinarea, conservarea informațiilor) pot fi efectuate de ființa umană în propria sa constituție morfofuncțională. Ea dispune de *memorie* (păstrarea informațiilor), *imaginație* (combinarea informațiilor pentru a genera noi informații), *voință* (eliberarea concluziilor și deciziilor), funcții care stau la baza numeroaselor sisteme neuroendocrine și umoralmetabolice, toate fiind angrenate prin codul genetic.

Pentru organismul uman, ca și pentru orice alt corp natural, *un factor șocogen reprezintă o informație cu caracter distructiv*; ea conține pericolul dezorganizării macrosistemului asupra căruia este îndreptată [8, 52, 79].

Scanned with OKEN Scanner

Domeniul de acțiune al organismului uman, conceput ca mecanism cibernetic, este dimensionat în timp și spațiu, onto și filogenetic. *Scopul* acțiunii sale este dublu: de a realiza un individ competent biologic și de a-i asigura acestuia perpetuarea [27]. *Sursa de informație endogenă* a organismului uman este *codul genetic*. Acesta este conținut, pentru toate placentatele, pe un lanț polinucleotidic, cu o „greutate" de 7×10^{-9} mg *ADN* [56]. La om acest lanț se rupe, în fazele de diviziune celulară, întotdeauna în 46 de fragmente, denumite cromozomi.

Dintre aceștia 44, numiți *autosomi*, răspund de structura și funcția somatică, în timp ce doi, numiți *gonosomi*, răspund de sexualizare. Adică *autosomii asigură ontogeneza individului*, iar *gonosomii, filogeneza speciei* [27].

Lanțul polinucleotidic al *ADN*-ului este organizat pe principiile unui *cod conținut în întreaga celularitate a organismului* [4, 29, 49, 72]. Acest „marcaj" se exprimă din momentul amfimixiei pînă la epuizarea finală a mesajului genetic; este „durata de extincție genetică" [17], care la aceeași formă a modului universal valabil de evoluție în timp a oricărui fenomen vital *(primordial pattern*-ul) [22]. De aceea mobilizarea mai lentă a mecanismelor genetice la vîrstnici dă o valoroasă explicație de principiu la cîteva cunoscute fapte: evoluția torpidă a cancerului la vîrstnici, dar și spectrul morbid mai bogat al vîrstei înaintate; incidența crescută a anomaliilor cromozomiale prin pierderea de material genetic, stabilită prin metode citogene [9]; evoluția gravă a șocului la bătrîni, la care mobilizarea răspunsului energetic celular este lentă.

3.6.3 SCHEMA CIBERNETIZATĂ A STĂRII DE ȘOC

Se consideră organismul uman și mediul exterior și se asimilează acțiunile lor fizice reciproce unui *sistem de reglaj automat*, care se analizează numai calitativ, aspectele cantitative la ființele vii rămînînd încă obscure.

În cazul particular al unei acțiuni *agresive* a mediului exterior asupra ființei umane se va produce o *leziune primară*, fie pe suprafața externă a organismului (strivire, arsură etc.), fie de la început o leziune interiorizată (infecție, intoxicație etc.). Dacă leziunea primară va dezvolta un răsunet general suficient să disloce amplitudinea fiziologic permisă va fi generată o *stare de șoc*.

Acțiunea agresivă are ca *domeniu* inițial o regiune limitată a organismului, o anumită *durată* și drept *țintă* să provoace o modificare — în cazul șocului, brutală — a homeostaziei macrosistemului. Agentul agresiv cu valoarea șocogenă, determinînd o modificare lezională, este totodată și *sursa de informație* pentru un cîmp receptor anumit. *Receptorii* inițiali sînt și *traductori*, operînd transformarea suportului informației, dar păstrîndu-i semantica „șocogenă". Ei aduc cel mult o codificare spațială, care poate să particularizeze, un timp limitat, starea de șoc, după cîmpul receptor afectat predominant (extero, proprio sau interceptori [74].

Dealtfel, pe întregul său drum prin canalul informaițonal, „informația șocogenă" va suferi în numeroasele relee neuroglandulotisulare numai transformări *echivalente*, modificîndu-și suportul energetic, dar purtînd aceleași *semnificații le-*

Scanned with OKEN Scanner

zionale iniţiale pentru care va fi alertată întreaga celularitate a organismului. Transformările echivalente sînt asigurate prin prezenţa unor dispozitive acordate *(de decodificare* şi de *recodificare)* ale traductorilor conţinuţi în relee.

Mesajul informaţional şocogen ajunge astfel la *comparatorul central,* care lucrează cu *etaloane spaţiale de reglaj* formate filo şi ontogenetic şi încrustate în codul genetic. Aici se decide şi se elaborează totalitatea comezilor de corectare a sindromului lezional, prin mobilizarea întregului organism la reechilibrarea şi readucerea homeostaziei în parametrii fiziologici. Comanda va parcurge invers releele neuroglandulotisulare, prin acelaşi *canal informaţional umoral comun.* Semnalul de comandă se împrăştie într-un mănunchi de directive, cîştigînd periferic specificitate, dar şi varietate, şi acţionînd asupra totalităţii unităţilor celulare care alcătuiesc *efectorul (organul comandat).* Aici mesajele corectoare sînt înţelese prin acelaşi cod conţinut în *ADN*-ul celular ; executarea comenzii (de exemplu, susţinerea energogenezei cu toate sacrificiile metabolice sau fabricarea rapidă de anticorpi etc.) este apoi raportată, prin legături inverse, comparatorului central, ducînd *semnalul de eroare* care, la rîndul său, trebuie corectat (fig. 3.10).

Cel mai adesea, dacă nu întotdeauna, factorul şocogen forţează mecanismele de reglaj ale homeostaziei peste limita unei *corectări spontane.* De aceea apare o viciere a buclelor de reglaj şi o alterare a mesajelor, urmată de generarea unor informaţii cu suport viciat (chimic, fizic, biologic) sau degenerat, neobişnuite pentru organism. De acestea trebuie să se ocupe terapeutica : să le excludă, să le diminueze, să le reconvertească etc. (vezi 9 şi 11.5).

3.7 SISTEMUL GENETIC

Datele adunate de cercetările ultimelor două decenii ne permit să ştim astăzi că zigotul conţine, sub formă de cod genetic, întregul *program de dezvoltare* a organismului ; ontogeneza va dezvolta acest program, clădit şi consolidat filogenetic, şi îl va exprima în condiţiile mediului ambiant (ai cărui parametri sînt în general în consens cu programul).

Şocul brutalizează această interrelaţie ecologică. Cantitatea totală de cod genetic, conţinută în egală măsură de toate celulele, dirijează funcţionarea organismului ca un ansamblu. Dirijarea se face prin circuite informaţionale intricate la diferite niveluri, suportul energetic al informaţiilor fiind asigurat de metabolismul macrosistemului, care, în şoc, este puternic perturbat.

3.7.1 GENA ŞI OPERONUL

Primul circuit informaţional genetic este însăşi organizarea *ADN*-ului dintr-o înlănţuire de nucleotide, în structura cărora pentoza şi acidul fosforic dau suportul şi energia, iar secvenţa bazelor aminate, semantica unui cod organizat pe triplete *(codoni)* [10, 54].

Lanţul de *ADN* dintr-o celulă se poate replica segmentar, în lanţuri mai scurte de *ARN*-mesager (care vor dirija extranuclear sinteza proteinelor), sau se poate replica total într-un lanţ de *ADN,* echivalent semantic, pentru o nouă celulă. Codul

Scanned with OKEN Scanner

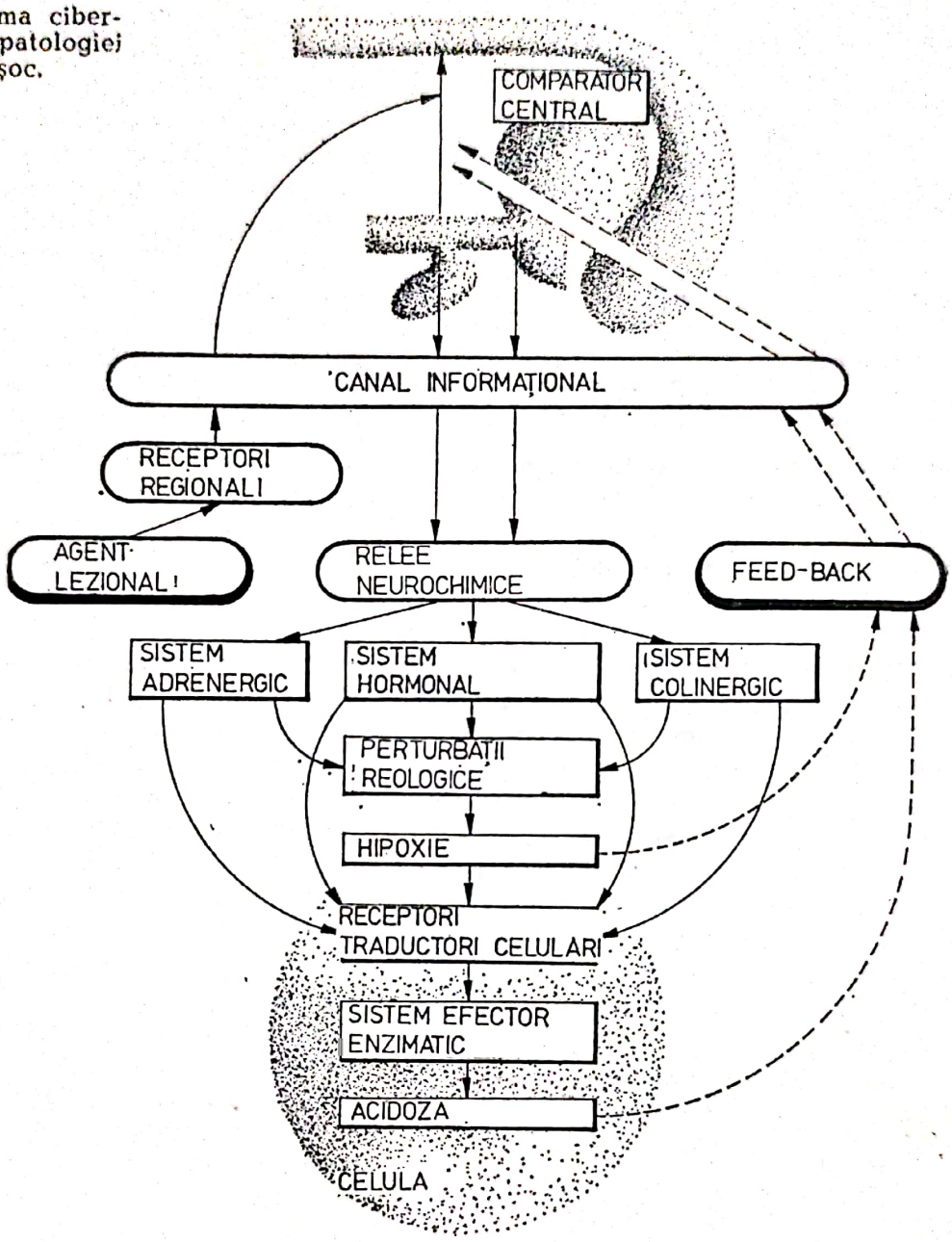


Fig. 3.10. Schema cibernetică a fiziopatologiei stării de șoc.

genetic funcționează astfel pe un canal informațional transgenerații (pentru specie) sau poate fi comutat pentru canalul informațional intracelular (pentru individ) (fig. 3.11).

Codul genetic poate transmite informația neabătută sau cu mici greșeli, care se denumesc *mutații*. Acestea pot fi grosolane (letale), moderate sau chiar fără semnificație, favorabile sau nefavorabile speciei [25]. Ritmul apariției mutațiilor este impus de *situația ecologică concretă*, asigurîndu-se în mod natural un fond permanent de mutații spontane, dintre care legile selecției naturale aleg mutațiile „bune" de cele „rele" *(Ohno)*. Situațiile șocogene pentru organismul uman pot fi de aceea conside-

Scanned with OKEN Scanner

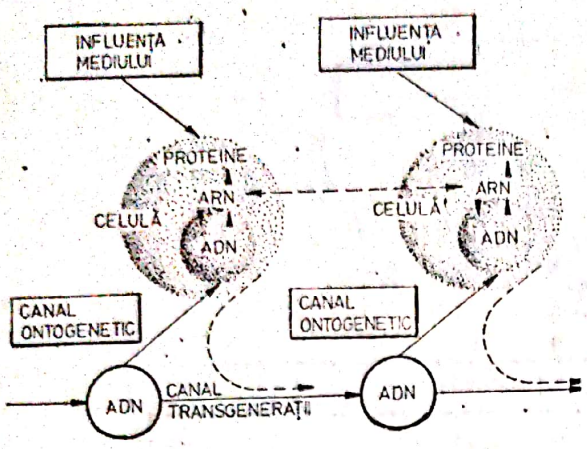


Fig. 3.11. Sistemul de comutare a codului genetic *pro*-specie şi *pro*-individ.

rate ca stări conflictuale generatoare de mutaţii în avalanşă şi „forţate" [1]. Numai organismele cu o mare plasticitate vor putea mobiliza o adaptare funcţională rapidă. În cazul organismelor tarate sau îmbătrînite adaptabilitatea va fi restrînsă.

Pentru a fi eficace — pentru a lucra deci cibernetic — codul are nevoie de sisteme de reglaj. Unitatea sa funcţională este denumită *genă* şi se pare că este constituită din cîteva sute de *nucleotizi.*

Gena este considerată ca unitatea genetică fundamentală şi are cîteva proprietăţi importante pentru situaţiile şocogene.

Deşi foarte stabilă, gena poate suferi mutaţii ocazionale şi bruşte (poate fi considerată o unitate mutaţională : *muton).* Mutaţia genetică este însă depăşită ca finețe de mutaţia biochimică, care poate interesa un singur triplet nucleotidic sau un singur nucleotid al unui triplet.

Şocul este un exemplu tipic de generare a unei salve de mutaţii, cu întindere variabilă, care vor reajusta sistemele membranare şi enzimatice celulare.

Gena are o „dimensiune temporală", în funcţie de energia suportului său informaţional *(ergon),* iar timpul în care semantica informaţională conţinută în codul său este exprimată în mod natural şi realizată de genă, poartă denumirea de *cronon ;* acest termen exprimă de fapt timpul de extincţie specific unei gene, momentul intrării ei în acţiune şi momentul epuizării sale [17] ; *şocul forţează intrarea în acţiune a unei cantităţi uriaşe de gene depozitate în operonii „de rezervă" ai genomului.*

Gena este capabilă de endoreduplicare, fenomen care stă la baza evoluţiei şi dezvoltării genomului [3]. *În acest mod s-ar realiza în şoc mărirea în avalanşă a fluxului metabolic pe calea glicolitică.*

Cibernetica exprimării intracelulare a codului genetic utilizează două mecanisme fundamentale — *inactivarea* şi *compensarea genetică — prin care pot fi reuşite în stările de şoc acomodări şi adaptări rapide ale genomului.* Trecerea din starea de informaţie potenţială în starea de informaţie activă se face în funcţie de necesităţile metabolice ale fiecărei celule în momentul ei funcţional ; mesajele genelor nu sînt exprimate intracelular permanent, ci sînt *comutate* şi *deconectate* după o secvenţă temporală anumită şi în raport de *necesităţile metabolice ale celulei.*

Mai multe gene sînt grupate în unităţi funcţionale complexe numite *operoni,* care au următoarele categorii de gene :

(i) genele purtătoare de informaţii necesare sintezelor (de exemplu, sinteza lanţurilor polipeptidice ale unei enzime), numite *gene de structură ;* ele sînt cele mai numeroase în operon (fig. 3.12) ;

Scanned with OKEN Scanner

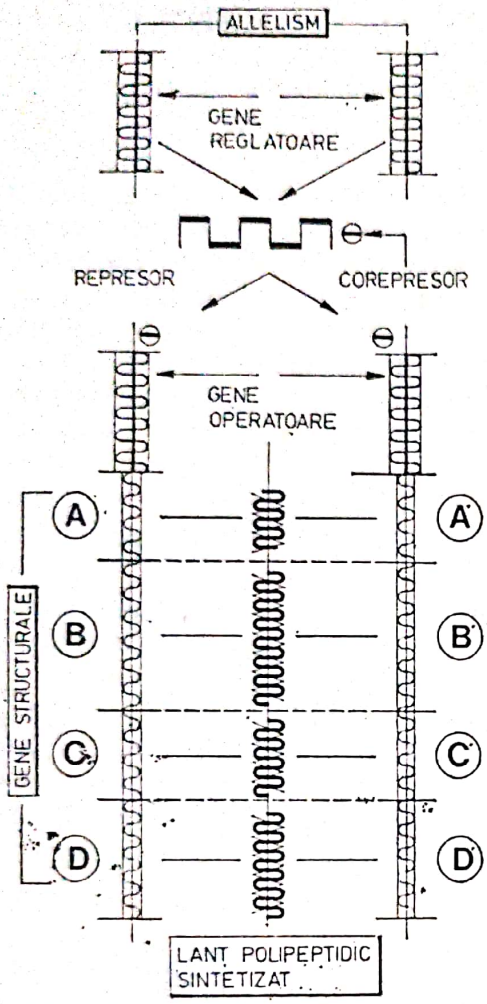


Fig. 3.12. Sistemul de reglaj operonal în dublă asigurare.

(ii) *genele de reglaj*, care sînt: *gena reglatoare*, emițătoare a unui semnal *(represorul)*, și *gena operatoare*, care primește semnalul și stopează secvența sintezelor deținute în genele structurale. Ipoteza represorului a fost recent confirmată; represorii au putut fi izolați, stabilindu-se că sînt structural proteine și nu acizi nucleici [29, 48].

Operonul apare ca un sistem automatizat, dotat cu gene reglatoare *(masters)* și gene structurale *(slaves)*, capabil să-și *dozeze debitul* de sinteză și timpul de funcționare. În acest mod dirijarea sintezei unei enzime de către operonul corespunzător se realizează numai în momentul cînd apare substratul specific enzimei, care se comportă ca un *copresor*, anihilînd temporar represorul și deblocînd gena operatoare. Consumul substratului va conduce la dezinhibarea represorului și la repunerea în repaus a operonului.

3.7.2 CODUL GENETIC ȘI HOMEOSTAZIA

Dacă sistemul de reglaj al operonului se manifestă în spațiul intracelular, al doilea mare circuit informațional ce utilizează codul genetic are drept domeniu spațiul extracelular. Acest circuit se realizează printr-un sistem cibernetic complex *neuroendocrinotisular* format dintr-o suită de dispozitive și avînd un vast receptor periferic: celularitatea organismului. Toate verigile sistemului sînt asamblate genetic prin omniprezența acelorași cantități și calități de cod genetic. *Astfel, dispeceratele centrale sînt de acord cu o periferie receptivă, capabilă de a descifra informațiile primite și de a emite semnalul de retroacțiune* [26, 27].

În toate structurile organismului are loc o amplă circulație de mesaje cu semantici variate; ele sînt emise, transportate, recepționate, înțelese și executate la mari distanțe în organism; cifrul acestor mesaje și programul lor de acțiune sînt deținute de lanțul operonilor codului genetic.

Sistemul genetic dirijează întreaga lojare morfofuncțională intracelulară. Elementele de metabolism au, pe de o parte, o *circulație intracelulară*, iar pe de alta, un *circuit*

Scanned with OKEN Scanner

extracelular; ele formează un vast canal informaţional care scaldă întreaga celularitate, armonizînd-o funcţional. În circuitul extracelular sînt vehiculaţi mesageri a căror specificitate scade de la cei proteici la cei sterolici, amine, monoze, electroliţi şi gaze.

Obişnuit să balanseze un *dezechilibru fiziologic* continuu cu mediul — care caracterizează însăşi viaţa sa ca sistem deschis —, organismul uman şocat va fi pus în faţa unui violent dezechilibru patologic ce va solicita la maximum toate buclele ierarhizate de reglaj. Organismul viu apare ca un sistem organizat în vederea executării eficace, în anumite condiţii de mediu, a unui program *(Milcu şi Ionescu). Modificarea şocogenă a condiţiilor de mediu va contraria eficacitatea programului.*

Sistemul de reglaj celular poate fi deranjat şi direct, acţiunea radiaţiilor fiind un exemplu cunoscut. Are loc un adevărat „şoc biochimic", în care sînt lezate „reflexele metabolice" ale acizilor nucleici [12]. Dar, în orice varietate de şoc, dacă în accepţiunea clasică a termenului şocul începe prin perturbaţii în spaţiul fluidelor extracelulare, apare încă de la debut şi proiectarea acestor perturbaţii pe sistemul genetic al reglajului intracelular.

Corelaţia dispariţiei corpusculilor cromatinieni (dispariţie echivalentă cu o activare cromatiniană) cu variate situaţii de *stress* (înfometare, iradiere, arsură etc.) a fost sugerată de mult timp [6]. Apariţia precoce a autoanticorpilor anti-*ADN*, înaintea evidenţierii acidozei sau a hidrolazelor [7, 53], este încă o dovadă a modificărilor stereochimice importante ale nucleoproteinelor.

3.8 NIVELURI DE REGLAJ

Dacă la o leziune limitată sînt suficiente procesele reparatorii locale, într-o stare de şoc se mobilizează întregul organism pentru reechilibrare. Sînt solicitate următoarele sisteme de reglaj şi de control:

i) genetic (operonul);
(ii) metabolic (relaţia enzimă-substrat);
(iii) endocrin (hormonal);
(iv) nervos (electrochimic).

3.8.1 REGLAJUL GENETIC

Reglajul genetic realizează în condiţii de şoc o intensificare iniţială a fluxului (*output*-ul) tuturor operonilor, dar mai ales al acelora care răspund de enzimele de control pentru liniile metabolice cataboli-zante, energogene (vezi fig. 3.11 şi capitolul 9.1).

3.8.2 REGLAJUL METABOLIC

Reglajul enzimatic se bazează pe legătura inversă imediată sau la distanţă. În fig. 3.13 sînt schematizate relaţiile de *feed-back* posibile între două variabile dependente, *A* şi *B*, şi o variabilă independentă, *X*. În cazul *feed-back*-ului *pozitiv*, sporirea lui *X* determină creşterea lui *A*, care provoacă şi creşterea lui

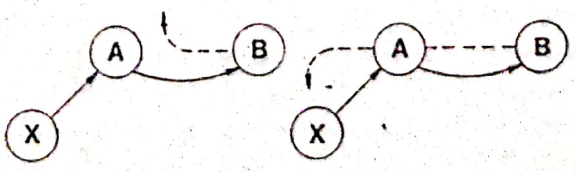


Fig. 3.13. Relaţia de *feed-back*:
a — pozitivă şi *b* — negativă, între două variabile dependente, *A* şi *B*, şi o variabilă independentă, *X*.

Scanned with OKEN Scanner

B, care, la rîndul său, accentuează sporirea lui *A*. Apare un fenomen neeconomic de ambalare şi de dezechilibru *(runaway)*, ca în autocataliza trombică, hiperglicoliză, accelerarea circuitelor corticosubcorticale etc. În cazul *feed-back*-ului *negativ* creşterea lui *B* determină stoparea creşterii lui *A*, deci apariţia unui fenomen economic de echilibru, ca în majoritatea fenomenelor fiziologice din organism.

În orice reacţie chimică metabolică concentraţia produsului acţionează prin *feed-back negativ* asupra enzimei care conduce reacţia. Produsul final determină o modificare sterică a enzimei, fixîndu-se pe aceasta la un *locus* diferit de cel al activităţii sale specifice. Această neoconfiguraţie spaţială *(alosterică)* blochează enzima pînă cînd produsul de reacţie (care a acţionat astfel ca un inhibitor) este consumat mai departe în sistem (fig. 3.14).

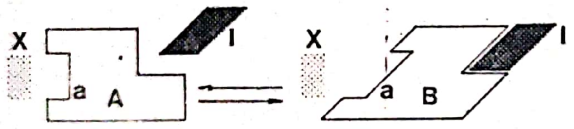


Fig. 3.14. Reglajul alosteric: enzima, în forma sa activă, *A*, poate acţiona cu substratul X, prin *locus*-ul său activ, *a*. Dacă la un alt *locus* al său se fixează temporar un inhibitor, *I*, acesta va modifica steric enzima, care, în noua ei formă, *B*, nu mai poate utiliza *locus*-ul său activ, *a*.

Un exemplu sugestiv îl oferă prezentarea rolului enzimei de sinteză a citratului *(citratsintaza)*, care hotărăşte ritmul turnantelor ciclului *EMK* (fig. 3.15). Citratsintaza condensează oxaloacetatul cu grupul acetil, oferit de acetatul activ *(C_2SCoA)* pentru a forma citratul. Se petrece şi în această reacţie (şi

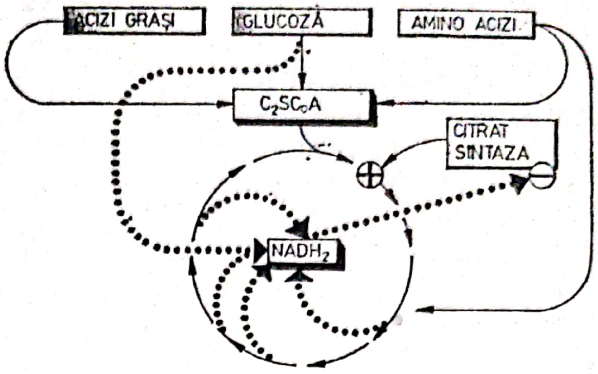


Fig. 3.15. Unul dintre stopurile metabolice fundamentale ale stării de şoc: blocajul ciclului *Krebs* prin excesul de $NADH_2$, care nu poate fi dehidrogenat în catena de oxidare.

apoi de-a lungul întregului ciclu *EMK*) o reducere, atomii de hidrogen fiind fixaţi pe $NADH_2$ şi conduşi la catena de oxidare-fosforilare, unde se produce *ATP*. $NADH_2$ apare ca o „cheie" a transformării nutrimentelor în energie. Studiile pe *E. coli* au demostrat precis rolul său reglator pe citratsintază: excesul de $NADH_2$ (care în şoc este întotdeauna prezent, catena de oxidare nefuncţionînd în lipsa oxigenului") inhibă citratsintaza, iar excesul de *AMP* (care în şoc este aproape absent) o accelerează. S-a găsit la bacterii o creştere a diametrului citratsintazei de la 100 la 120 Å în prezenţa $NADH_2$, care probabil că duce la „umflarea" enzimei *(alosterie)*. Adăugarea de *AMP* conduce la recăpătarea volumului iniţial şi la revenirea activităţii enzimatice.

3.8.3 REGLAJUL HORMONAL

Reglajul hormonal se bazează pe mecanisme cibernetice supraetajate, deosebit de eficiente. La baza reglajelor endocrine stă o schemă cu valoare generalizatoare, pe care

Scanned with OKEN Scanner

Milcu a numit-o *endocrinon* [46, 47] (vezi 4.8).

În prezent, reglajul hormonal s-a îmbogăţit în cunoaşterea generală prin elucidarea unei importante verigi intracelulare : acţiunea *AMP*-ului ciclic.

Adenozin-3', 5'-monofosfatul ciclic *(cAMP)* este un factor de reglaj intracelular şi se pare că mediază răspunsurile fiziologice ale celulelor faţă de foarte numeroşi hormoni *(Sutherland,* 1960).

Hormonii sînt transportaţi de la celulele unde sînt sintetizaţi, prin fluidele macrosistemului, spre celulele efectoare ale ţesuturilor-ţintă. Fiecare hormon acţionează astfel ca un „mesager de ordinul unu" şi va modifica în celulele-ţintă concentraţiile de *cAMP*.

Hormonii modifică concentraţiile intracelulare de *cAMP*, acţionînd reglator asupra activităţii adinilciclazei, care formează un adevărat sistem enzimatic în membrana celulei-ţintă ; adenilciclaza catalizează ciclizarea *AMP*-ului provenit de la *ATP*-ul intracelular (figura 3.16).

Concentraţia intracelulară de *cAMP* se comportă ca un „mesager de ordinul doi", direcţionînd celula-ţintă (acţionînd pe sistemele operonale intra sau/şi extranucleare) spre realizarea unei activităţi specifice.

Nu există astfel o specificitate a *cAMP per se*, ci numai o corelaţie a concentraţiilor sale cu prezenţa hormonului la membrană ; în fine, fiecare celulă-ţintă răspunde apoi funcţie de sistemele sale operonale şi enzimatice ce sînt activate. De exemplu, catecolaminele acţionează *via cAMP* în hepatocit (realizînd activarea fosforilazelor), dar şi în adipocit (realizînd lipoliză) în celula miocardică (sporind inotropismul) sau în celula musculară uterină (obţinînd relaxare).

O scădere evidentă a concentraţiilor de *cAMP*, în special în hepatocite, s-a remarcat la animalele cu stări de şoc ; acest fapt experimental trădează un deficit celular de *ATP* sau o suferinţă în sistemul membranar ce se instalează în mod independent în şoc.

3.8.4 REGLAJUL NEURONAL AL GLOMUSULUI CAROTIDIAN

Reglarea mixtă, neurochimică, se distinge prin rapiditate şi precizie. Întregul reglaj se bazează pe transmisia informaţiilor prin curenţi modulaţi în frecvenţă de-a lungul structurilor neuronale (somatice şi vegetative) şi pe specificitatea receptorilor colinergici şi adrenergici (vezi 4.2).

Sistemul nervos este un agregat de neuroni sudaţi trofic cu nevroglii şi conectaţi între ei în vederea prelucrării şi transmiterii informaţiilor. Intrările în sistemul neuronal de transport şi prelucrare a informaţiei sînt asigurate de receptori (tele, extero, proprio, intero) care sînt şi traductori biologici, transformînd, printr-un „operator" particular, o mărime fizico-chimică excitantă în semnale fundamentale de tipul „tot sau nimic" (impulsuri modulate în frecvenţă). Semnalele emise poartă spre centri un mesaj informaţional care anunţă nu numai existenţa mărimii fizico-chimice excitante, dar şi caracteristicile acesteia, pe care receptorii le codifică astfel :

(i) *calitatea* excitantului, după poziţia spaţială a fibrei ce transportă mesajul şi care este steric respectată atît în zona de recepţie, cît şi

Scanned with OKEN Scanner

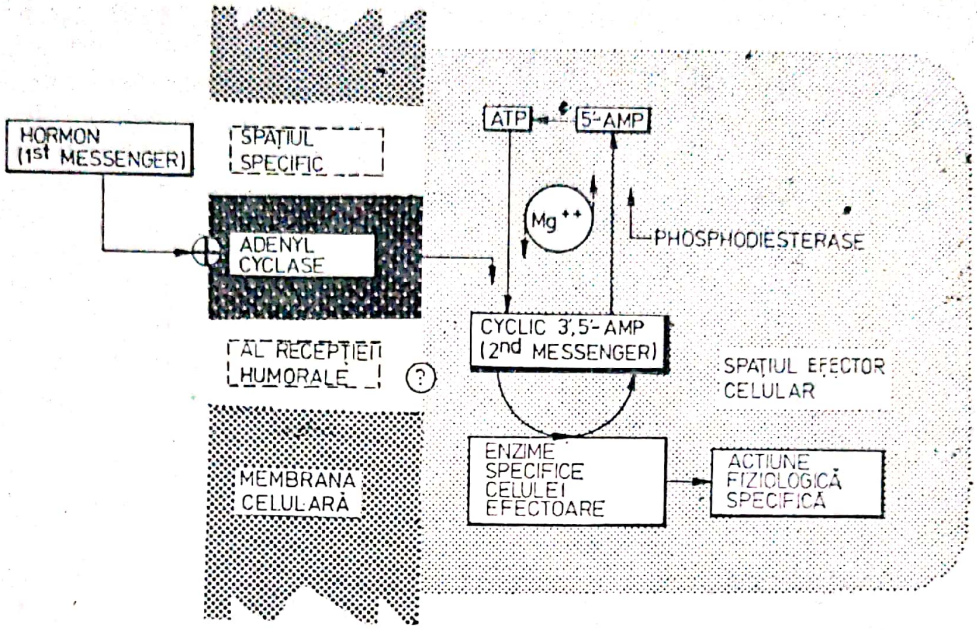


Fig. 3.16. Schema acțiunii intracelulare a mesagerului secund *(second messenger)*.

în fascicule, nuclee intermediare și zona de recepție corticală ;

(ii) *locul* de acțiune al excitantului este specificat la fel ca mai sus, *adică spațiul este codat spațial* ;

(iii) *intensitatea* excitației este codificată în frecvența impulsurilor pe fibra nervoasă (se dispune de o scală pînă la un maximum de 1 000—2 000 Hz) fiind proporțională cu logaritmul intensității excitantului ; oricare dintre receptorii excitați peste o anumită limită — cum este cazul la agenții șocogeni — ajunge la un prag maxim al posibilității modulării în frecvență, dincolo de care apare *senzația de durere* ;

(iv) *durata* acțiunii excitantului este codată prin timpul cît se succed pe fibra aferentă semnalele modulate în frecvență ; aproape întotdeuna, chiar dacă acțiunea excitantului persistă, intervine după o perioadă de timp *acomodarea*.

În șoc, excitantul lezional (de exemplu, la un polifracturat), pe lîngă intensitatea sa inadecvată de la început, oferă în timp noi coeficienți patologici locali care întrețin agravant aferența nociceptivă (după durerea inițială apar noi stimuli provocați de edemul și acidoza țesuturilor distruse, de o mobilizare intempestivă sau de o infecție, cu tot cortegiul ei local).

Pentru a înțelege rolul aferenței este sugestivă prezentarea unuia dintre primele sisteme centripete de informare care a fost modelat și care are în șoc o importanță deosebită : *sistemul sinusului carotidian* (fig. 3.17). La glomusul carotidian sînt monitorizate valorile *PA* medii, iar un ram al nervului glosofaringian conduce informația intrabulbar în zona nucleului tractului solitar, de unde ia startul proiecția cranială difuză (solitario-reticulo-talamo-hipotalamo-corticală) [51].

Baroreceptorii sinusali modelează presiunile mici (mari) în frecvențe mici (mari). Aceasta însă nu este singura modelare posibilă ; la un *anumit prag* de presiune este stimulat un *anumit număr* de fibre

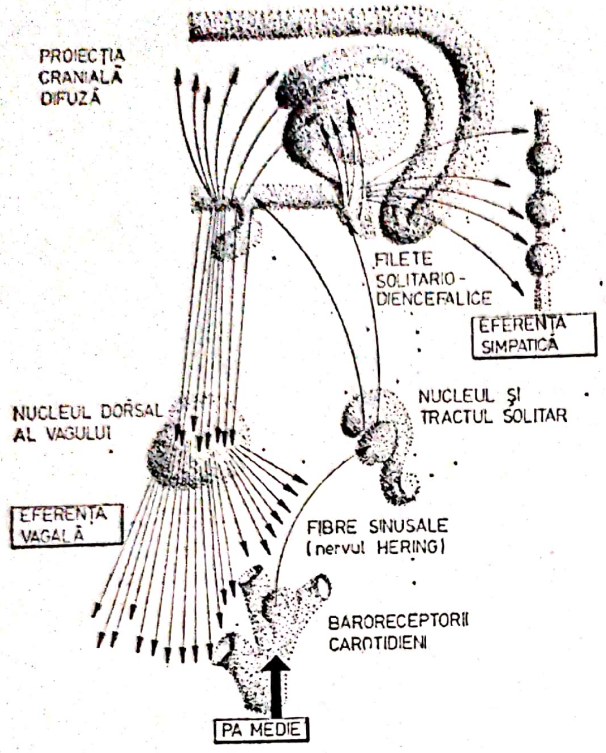


Fig. 3.17. Mecanismul recrutării după praguri: numărul de axoni şi pericarioni sporeşte la fiecare releu parcurs, reacţia de răspuns fiind astfel generalizată.

sinuzale, iar dacă pragul presional creşte şi numărul fibrelor excitate sporeşte. Este ceea ce se numeşte o *recrutare după praguri.* La fiecare releu supraetajat numărul fibrelor excitate creşte pe baza unui *coeficient de piramidare,* care este dependent de frecvenţa obţinută iniţial (dependentă la rîndul ei de valoarea presională carotidiană), frecvenţă păstrată de-a lungul întregului con de fibre corticopete, ce alcătuiesc un adevărat *etalon spaţial* [59]. Valorile presionale fiziologice (optime) dau o recrutare progresivă (optimă), pe baza unui coeficient de piramidare (optim) care formează tonusul funcţional al unui *etalon spaţial optim,* bine determinat filogenetic *(Repciuc).*

Etaloanele pot fi intricate între ele astfel că cel puţin o parte din etalonul spaţial al circulaţiei poate deservi şi respiraţia. Aceste etaloane realizează *comparaţia*: frecvenţe deasupra sau sub zona optimală modifică coeficientul de piramidare şi au tendinţa să deplaseze etalonul spaţial fiziologic, ceea ce va declanşa corectarea. Pe filmul evolutiv, influenţele perturbatoare au lărgit treptat zonele de optim ale etaloanelor spaţiale neuronale, dar cele umorale au rămas încă foarte strîmte şi de aceea şi întotdeauna foarte sensibile şi prompte în intervenţia lor de corectare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANFINSEN, C. B., *The Molecular Basis of Evolution,* John Wiley and Sons, New York, 1959.
2. ASKERKHANOV, R. P. L., ALIEV, O. M. G., *The Characteristic of Acetylcholine Metabolism in Accordance with the Operative Trauma and the Anesthetic Used in Various Pathological Conditions,* Vestn. Khir. Grekov, 1970, *105,* (10), 97—100.
3. BAGLIONI, C., *Molecular Evolution in Man,* in *Proceedings of the Third International Congress of Human Genetics, Chicago,* Sept. 5—10, The John Hopkins Press, Baltimore, 1966.
4. BEADLE, G. W., *Biochemical genetics,* Chem. Rev., 1945, (37), 15—19.
5. BROOKS, D. K., *The Mechanism of Schock,* Brit. J. Surg., 1967, *54,* Lister Centenary Number, 441—446.
6. CARATZALI, A., NACHTIGAL, S., *Nuclear Sex Appendages of Leucocytes,* in *Selected Topics on Genital Anomalies and Related Subjects,* Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1971.
7. CLEUDINNEN, B. G., *A study of Antibodies to DNA in the Sera of Shocked Patients,* Ann. Surg., 1969, *170,* (6), 1021—1024.

Scanned with OKEN Scanner

8. COUFFIGNAL, L., *La cibernètique*, Presses Universitaires de France, Paris, 1966.
9. COURT-BROWN, W. M., *Human Population Cytogenetics*, North-Holland Research Monographs, vol. V, Amsterdam, 1967.
10. CRICK, F. H. C., *The Genetic Code* Sci. Amer., 1962, *207*, (1), 66—74.
11. DeDUVE, C., *Le rôle des lysosomes en pathologie cellulaire*, Triangle, 1970, *9*, (6), 200—208.
12. FILIPOVICH, I. V., KOSHCHEENKO, N. N., ROMANTZEV, E. F., *The Mechanism of Biochemical Shock, I. The Correlation between the Accumulation of some Thiol Radioprotectos in Rat Tissues and Biochemical Changes Induced by Them*, Biochem. Pharmacol., 1970, *19*, (9), 2533—2540.
13. FINE, J., *Ciba Symposium Shock*, Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg - Stockholm, 1962.
14. FREY, R., AHNEFELD, F. W., *Recherches sur le taux de amines catéchiques postopératoires et post-traumatiques*, Anest. Analg. Réanim., 1965, *22*, (3), 471—474.
15. FULLEE, R. W., *Differences in the Regulation of Tyrosine Aminotransferase in Brain and Liver*, J. Neurochem. 1970, *17*, (4), 539—543.
16. FUXE, K., HOKFELT, T., *Histochemical Fluorescence Detection of Changes in Central Monoamine Neurones Provoked by Drugs Acting on the CNS*, Triangle, 1971, *10*, (3), 73—84.
17. GEDDA, L., COSA, D., BRENCI, G., *Chronon and the Problem of Anticipation*, Acta Genet. Med. et Gemell., 1967, XVI, (3), 217—228.
18. GERGELY, M., HORPACSY, G., BARANKAY, T., HEZSAI, L., *A verzeses hypotensia lokanak és időtartamanak hatása eber, illetve altattot kutyakra*, Kiséri. orvos-tud., 1970, *22*, (5), 488—495.
19. GLENN, T. M., LEFER, A. M., *Role of Lysosomes in the Pathogenesis of Splanchnic Ischemia Shock in Cats*, Circulat. Res., 1970, *27*, (5), 783—797.
20. GOLDMAN, R. H., HARRISON, D. C., *The effects of Hypoxia and Hypercarbia on Myocardial Catecholamines*, J. Pharmacol. Exp., 1970, *174*, (2), 307—314.
21. GOOTMAN, P. M., COHEN, M. I., *Efferent Splanchnic Activity and Systemic Arterial Pressure*, Amer. J. Physiol., 1970, *219*, (4), 897—903.
22. GRIGG, E. R. M., *Biologic Relativity*, Amaranth Books, Chigaco, 1967.
23. GUENTER, C. A., HINSHAW, L. B., *Hemodynamic and Respiratory Effects of Dopamine on septic Stock in the Monkey*, Amer., J. Physiol., 1970, *219*, (2), 335—339.
24. HEMS, D. A., BROSNAN, J. T., *Effects of Ischaemia on Content of Metabolism in Rat Liver and Kidney „in vivo"*, Biochem. J., 1970, *120*, (1), 105—111.
25. HSIA, D. Y-Y., *Inborn Errors of Metabolism, Clinical Aspects*, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1966.
26. IONESCU, B., MAXIMILIAN, C., DUMITRACHE, C., *Fenomene cibernetice în endocrinologie*, Progresele științei, 1969, 5, (2), 59—68.
27. IONESCU, B., DUMITRACHE, C., BUCUR, A., *Interpretare cibernetică a efectului informației sexualizante în disgenezia 47, XXY*, Studii și Cercetări de Endocrinologie, 1971, *22*, (4), 247—255.
28. IVERSEN, L. L., SALT, P. J., *Inhibition of Catecholamine Uptake by Steroids in the Isolated Rat Heart*, Brit. J. Pharmacol., 1970, *40*, (3), 528—533.
29. JACOB, F., MONOD, J., *Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Protein*, J. Molec. Biol., 1961, *3*, (3), 318—322.
30. JUDGE, R. D., ZUIDEMA, G. D., *Physical Diagnosis*, Little Brown Comp., Boston, 1963.
31. KUX, M., HOLMES, D. D., HINSHAW, L. B., MASION, W. H., *Effects of Injecton of Live E. coli Organisms on Dogs after Denervation of the Abdominal Viscera*, Surg., 1971, *69*, (3), 392—398.
32. LABORIT, H., *Réaction organique à l'agression et choc*, Masson, et Cie., Paris, 1955.
33. LABORIT, H., BARON, C., WEBER, R., *Essai de mise en évidence expérimentale du rôle des lysosomes dans l'évolution du choc hémorragique irréversible*, Agressol., 1967, *8*, (1), 23—33.
34. LABORIT, H., BARON, C., WEBER, R., *Traitement du choc hémorragique expérimental dit 'irréversible". Rôle des groupes SH et de la restauration des réserves intracorticulaires en catécholamines, I. Vue d'ensemble*, Agressol., 1969, *10*, (3), 189—198.
35. LABORIT, H., BARON, C., WEBER, B., *Traitement du choc hémorragique expérimental dit „irréversible". Rôle des*

Scanned with OKEN Scanner

groupes SH et de la restauration des réserves intracorticulaires en catécholamines, II. Etude expérimentale, Agressol., 1969, *10*, (3), 199—204.
36. LABORIT, H., BARON, C., WEBER, B., *Traitement du choc hémorragique expérimental dit „irréversible". Rôle des groupes SH et de la restauration des réserves intracorticulaires en catécholamines. III. Etude stéréotaxique des stimulations cérébrales*, Agressol., 1969, *10*, (3), 205—215.
37. LABORIT, H., LONDON, A., *Rôle des lysosomes dans les lésions de l'infarctus expérimental du myocarde et dans l'action protectrice des inhibiteurs de la monoamine oxydase*, Agressol., 1969, *10*, (4), 303—308.
38. LARCAN, A., STOLTZ, J. F., *Microcirculation et Hémorhéologie*, Masson, Paris, 1970.
39. LILLEHEI, R. C., LONGERBEAM, J. K., BLOCH, J. H., MANAX, W. G., *The Nature of Irreversible Shock*, Ann, Surg., 1964, *160*, (4), 682—710.
40. LUNDSGAARD-HANSEN, P., SCHILT, W., HEITMAN, L., OROZ, M.; BUCHLER, A., LEMEUNIER, A., *Influence of the Agonal Period on the Postmortem Metabolic State of the Heart: A Problem in Cardiac Preservation*, Ann. Surg., 1971, *174*, (5), 744—754.
41. McLAUGHLIN, J. S., *Physiologic Consideration of Hipoxemia in Shock and Trauma*, Ann. Surg., 1971, *173*, (5), 667—679.
42. MALIK, K. U., *Potentiation by Anticholinesterases of the Response of Rat Mesenteric Arteries to Sympathetic Postganglionic Nerve Stimulation*, Circulat. Res., 1970, *27*, (5), 647—655.
43. MANDACHE, F., *Fiziopatologia circulației și imunitatea în șoc*. Editura Academiei Republicii Socialiste România, București, 1966.
44. MAREȘ, E., ȘUTEU, I., ATANASESCU, S., *Chirurgia de campanie*, Editura Militară, București, 1956.
45. MAZOR, A., ROGEL, S., *Cardiac Aspects of Shock*, Ann. Surg., 1973, *178*, (2), 128—133.
46. MILCU, ȘT. M., IONESCU, B., *Mecanisme cibernetice în sistemul endocrin*, St. Cerc. Endocrinol., 1967, *18*, (5), 385—392.
47. MILCU, ȘT. M., IONESCU, B., *The „Escort Phenomenon" in the Endocrine Pathology*, Revue Roumaine d'Endocrinologie, 1968, *5*, (2), 147—150.
48. MONOD, J., *Le hasard et la nécéssité*, Edit. du Seuil, Paris, 1970.
49. MORARU, I., ANTOHI, ȘT., *Introducere în genetica moleculară*, Editura Medicală, București, 1966.
50. MOORE, F. D., *Terminal Mechanism in Human Injury*, Amer. J. Surg., 1965, *110*, (2), 317.
51. NEISTADT, A., SCHWARTZ, S. I., *Effects of Electrical Stimulation of the Carotid Sinus Nerve in Reversal of Experimentally Induced Hypertension*, Surg., 1967, *61*, (6), 923—931.
52. NICOLAU, E., *Introducere în cibernetică*, Editura Tehnică, București, 1963.
53. NICK, W. V., *DNA, Antibodies in Primate Sera during Haemorrhagic and Endotoxic Shock*, Amer. J. Surg., 1968, *115*, (6), 769—773.
54. NIRENBERG, M. W., *The genetic code*, Sci. Amer., 1963, *208*, (1), 80—87.
55. NISHINO, K., IRIKURA, T., TAKAYANAGI, I., *Mode of Action of 5-Hydroxytryptamine on Isolated Rat Vas Deferents*, Nature, 1970, 228, (5271), 564—565.
56. OHNO, S., *Sex Chromosomes and Sex-linked Genes*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967.
57. PRIANO, L. L., WILSON, R. D., TRABER, D. L., *Cardiorespiratory Alterations in Unanesthezized Dogs due to Gram-negative Bacterial Endotoxin*, Amer. J. Physiol., 1971, *220*, (3), 705—711.
58. REHDER, E., ENQUIST, I. F., *Species Differences in Response to Cortisone in Wounded Animals*, Arch. Surg., 1967, *94*, (1), 74—78.
59. REPCIUC, E., CONSTANTINESCU, P., FILOTTI, I., *Modelajul homeostazei*, Comunicare la Simpozionul de cibernetică, Brașov, 1964.
60. ROBERTS, C., N., KONIOVIC, J., *Differences in the Chronotropic and Inotropic Inhibitors and Certain Blocking Agents*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1969, (1), 109—119.
61. RUTHERFORD, R. B., WEST, R. L., HARDAWAY, R. M., *Coagulation Changes During Experimental Hemorrhagic Shock*, Ann. Surg., 1966, *164*, (2), 203—212.
62. SĂHLEANU, V., *Geneza și semnificația hiperpraziilor glandelor endocrine*, St. Cerc. Endocrinol., 1966, *17* (4), 309.
63. SCHLID, H. O., *Récepteurs et classification des médicaments*, Triangle, 1969, *9*, (4), 132—137.

Scanned with OKEN Scanner

64. SCHUMER, W., NYHUS, L. M., *Corticosteroid Effect and Biochemical Parameters of Humann Oligemic Shock*, Arch. Surg., 1970, *100*, (4), 405—408.
65. SELYE, H., *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress*, Acta Inc.. Medical Publisher, Montreal, 1950.
66. SENDELBECK, L. R., YATES, F. E., *Adrenal Cortical and Medullary Hormones in Recovery of Tissues from Local Injury*, Amer. J. Physiol., 1970, *219*, (4), 845—853.
67. SHOEMAKER, W. C., *Pathophysiologic Mecanism in Shock and their Therapeutic Implication*, Amer. J. Surg., 1965, *110*, (3), 337—341.
68. SHOEMAKER, W. C., *Shock: Chemistry, Physiology and Therapy*, Charles C. Thomas Edit., Springfield-Illinois, 1967.
69. SUTHERLAND, E. W., RALL, T. W., *The Relationship of Adenosine 3-5-Phosphate and Phosphorylase to the Action of Catecholamines and Other Hormones*, Pharmacol. Rev., 1960, *12*, (3), 265—272.
70. ŞUTEU, I., CAFRIŢĂ, A., BUCUR, I. A., *Concepţii actuale în fiziopatologia şi tratamentul şocului*, Revista Sanitară Militară, 1972, LXXV, (3), 267—276.
71. TEODORESCU-EXARCU, I., *Patologie biochimică*, Editura Medicală, Bucureşti, 1974.
72. THAL, A. P., SARDESAI, V. M., *Shock and the Circulating Polypeptides*. Amer. J. Surg., 1965, *110*, (3), 308—312.
73. TURPIN, R., LEJEUNE, J., *Les chromosomes humains*, Gauthier-Villars, Paris, 1965.
74. ŢURAI, I., *Patogenia şi tratamentul şocului*, Chirurgia, 1960, *IX*, (4), 205—216.
75. VERNON, S., *Shock. A Design for Survival*, J. Abdom. Surg., 1970, *12*, (1), 1—2.
76. WALTERS, G., *Circulatory Patterns in Clinical Shock*, Postgrad. Med. J., 1969, *45*, (526), 497—502.
77. WEIL, M. H., SCHUBIN, H., *Diagnosis and Tratment of Shock*, Williams and Wilkins Co., Baltimore, Maryland, 1967.
78. WESTPHAL, U., *Steroid-Protein Interactions*, Springer Verlag, Heidelberg-New York, 1971.
79. WIENER, N., SCHADE, P. I., *Progres in Biocybernetics*, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam-London-New York, 1965.
80. WIGGERS, C. J., *The Physiology of Shock*, Commonwealth Fund., New York, 1950.

Scanned with OKEN Scanner

4
SISTEMUL NEURONAL ŞI ENDOCRIN

„Căutarea adevărului este uneori simplă, greoaie, iar alteori este evident că nimeni nu a stabilit un adevăr complet şi că nimeni nu a reuşit să ignore complet un adevăr. Fiecare dintre noi poate adăuga cîte puţin la înţelegerea naturii în general şi din însumarea eforturilor tuturor rezultă măreţia spiritului uman"

ARISTOTEL

4.1 Sistemele neuronale complexe
4.2 Spaţiul colinergic şi adrenergic
4.2.1 Acetilcolina
4.2.2 Catecolaminele
4.3 Particularităţile perfuziei neuronale
4.4 Particularităţile metabolismului neuronal
4.5 Criteriile morţii cerebrale
4.6 Oscilaţiile integrării neuronale
4.7 Structurile neurohormonale
4.7.1 Hipotalamusul
4.7.2 Hipofiza
4.8 Sistemele hormonale în şoc
4.8.1 Mecanismele de acţiune hormonală
4.8.2 Cibernetizarea structurilor endocrine
4.8.3 Hormonii hipotalamohipofizari
4.8.4 Hormonii tiroidieni şi pancreatici
4.8.5 Hormonii steroizi
4.8.6 Renina şi eritropoietina
4.9 Reglaje hormonale complexe
4.9.1 Reodinamica sanguină
4.9.2 Volemia şi electrolitemia. Osmostatul portal
4.9.3 Metabolismul
4.10 Disfuncţiile hormonale acute
4.10.1 Stări de şoc prin deficit hormonal
4.10.2 Stări de şoc prin exces hormonal
4.11 Reglarea sistemului imunitar
4.11.1 Mecanisme generale
4.11.2 Timusul

Bibliografie selectivă

4.1 SISTEMELE NEURONALE COMPLEXE

Sistemul nervos central *(SNC)* este organizat funcţional într-un ansamblu de circuite de tip *feed-back* dispuse vertical, orizontal şi circular (fig. 4.1) [37 65]. Dintre acestea, în stările de şoc, sistemele interesate direct în integrarea informaţională a reglajelor *SNC* sînt :

(1) *Sistemul reticulat activator ascendent (SRAA),* format dintr-o reţea neuronală, situată între decusaţia bulbară a piramidelor şi nucleii nespecifici talamoseptali ; se continuă caudal cu substanţa reticulată medulară, iar cranial, cu sistemul talamic difuz, ce îi asigură protecţia corticală. Conţine peste o sută de nuclei de mărimi variate şi o ţesătură de conexiuni cu sistemele

Scanned with OKEN Scanner

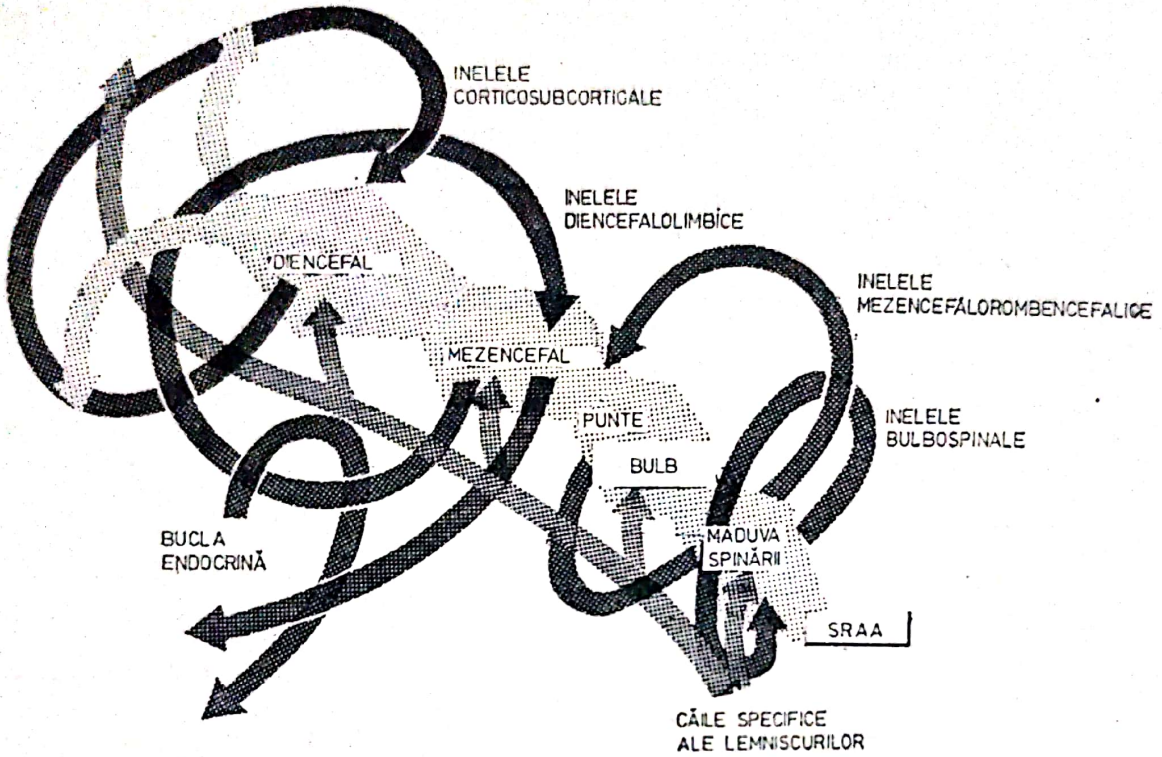


Fig. 4.1. **Principalele circuite de integrare neuronală.**

neurofasciculate specifice *(Eccles, Jenkins, Ungar).*

(2) *Sistemul lemniscurilor* conţine căile senzitivosenzoriale ascendente specifice care sînt :

În stările de şoc stimulii dureroşi împrumută o cale aferentă mixtă — specifică, la început, şi nespecifică. În drumul specific spre cortex (*via* lemniscul spinal şi medial), stimulii dureroşi ajung, prin colaterale, şi în spaţiul *SRAA*, pe care-l activează. Dar aferenţa specifică a durerii, care atinge rapid cortexul, nu generează decît o scurtă activitate reflexă, deoarece pe căile specifice transtalamice la cortex nu ajung decît 20% din fibrele lemniscurilor centripete ; 80% din fluxul lor informaţional ascendent se termină în substanţa reticulată la diferite niveluri [95]. Se formează *aferenţa nespecifică*, care, deşi mai lentă, este mult mai complexă, ce ajunge în acest mod difuz la cortex, generînd reacţia de alertă la stimulii dureroşi iniţiali. Substanţa reticulată acţionează deci ca o staţie importantă şi alcătuieşte sîmburele tuturor legăturilor recurente ale buclelor din fig. 4.1. Spaţiul reticulat se exprimă ventral în regiunea hipotalamohipofizară, cranial, în zona diencefalolimbică, iar caudal, în mecanismele spinale tonigene (fig. 4.2 *a*).

(3) *Sistemul limbic*, cu structurile cele mai vechi filogenetic — în care istoria naturală a luptei cu mediul este bine conservată — are o funcţiune esenţială în organizarea şi elaborarea răspunsurilor neuroendocrine. Este de aceea normal ca marele spaţiu limbic — în accepţiunea sa modernă — să joace un rol primordial în mecanismele de adap-

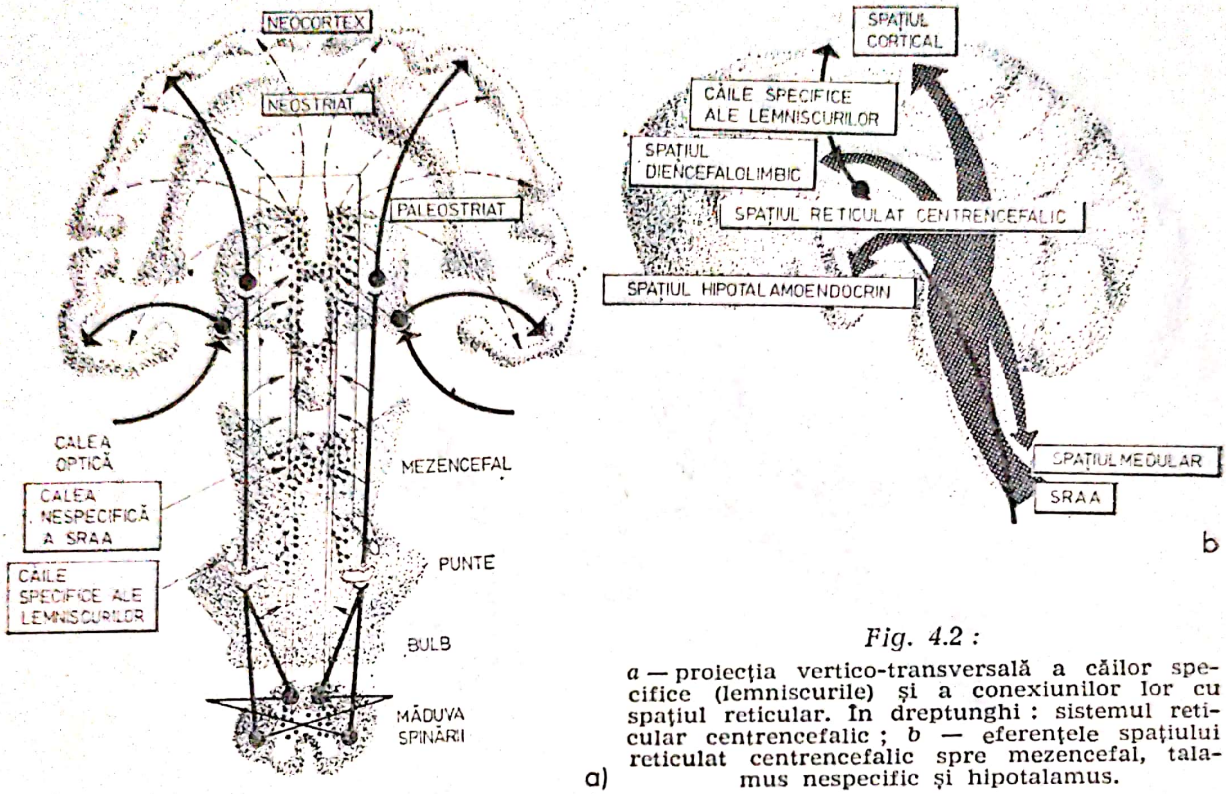


Fig. 4.2 :
a — proiecţia vertico-transversală a căilor specifice (lemniscurile) şi a conexiunilor lor cu spaţiul reticular. În dreptunghi : sistemul reticular centrencefalic ; *b* — eferenţele spaţiului reticulat centrencefalic spre mezencefal, talamus nespecific şi hipotalamus.

tare şi de control ale *comportamentului global al organismului la şoc* ca la toate comportamentele. Evoluţia filogenetică a *comportamentului la agresiune* este expresia raportului neocortex/sistem limbic ; dacă numărătorul s-a dezvoltat, pentru a atinge la om o importanţă binecunoscută, numitorul a suferit şi el o progresiune substanţială, urmărind menţinerea raportului la valori constante [54, 69].

Segmentele corticale ale sistemului limbic (care „veghează" şi cînd izocortexul „doarme") ca şi multiplele sale inele (care îl ancorează cu toate structurile diencefalomezencefalice) îi permit să intervină în toate momentele cruciale ale existenţei individului : vigilitate (aferentaţia senzorială şi activitatea generală), reactivitate, memorie, emoţii, comportament alimentar, sexual, răspuns la agresiune etc. Amăgitoarea interpretare restrînsă a „aparatului olfactiv limbic" (corespunzînd în prezent termenului de rinencefal) nu mai este admisă. Dealtfel, animalele anosmice au un sistem limbic bine reprezentat. Trebuie renunţat şi la tendinţa de a interpreta unele structuri limbice ca „vestigii" ; este sugestiv în acest sens faptul că fornixul — marea cale eferentă a hipocampului — numără la om de patru ori mai multe fibre ca la maimuţă şi formează astfel, prin numărul fibrelor sale, o cale morfologic mai importantă decît volumul fasciculului piramidal [95]. Noţiunea de sistem limbic a suferit astfel în ultimul deceniu „o mutaţie cantitativă şi calitativă pe planul dimensiunilor anatomice şi al competenţelor fiziologice" [69]. Dintre acestea, de o importanţă deosebită sînt conexiunile ilustrate în fig. 4.3.

Scanned with OKEN Scanner

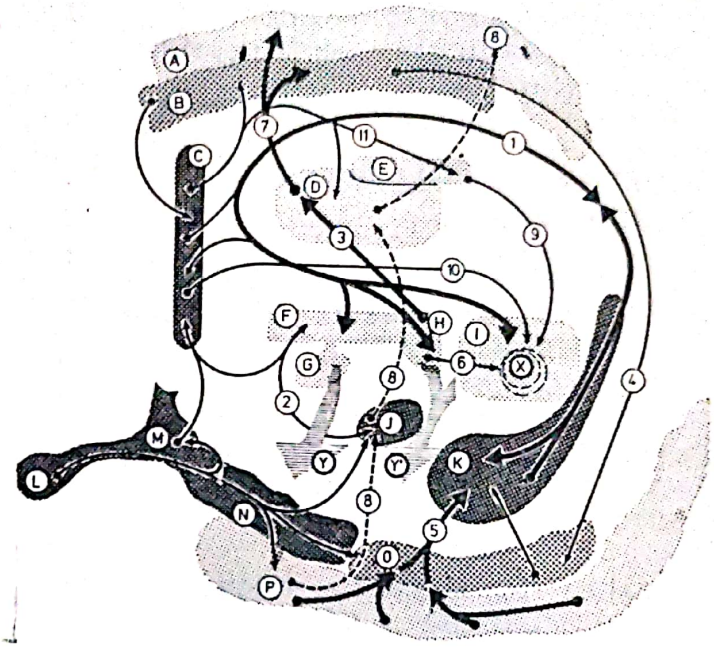


Fig. 4.3. Structurile şi conexiunile sistemului integrativ limbic:

A — neocortexul frontoparietal; *B* — cortexul frontal tranziţional (gyrusul cingular); *C* — septul; *D* — talamusul; *E* — habenula; *F* — hipotalamusul; *G* — hipofiza; *K* — hipocampul; *L* — bulbul olfactiv; *M* — tuberculul olfactiv; *N* — allopaleocortexul (gyrusul entorinal); *O* — cortexul temporal tranziţional; *P* — neocortexul frontotemporeoccipital). *1* — fornixul cu căile sale în dublu sens; *2* — stria terminală; *3* — fasciculul mamilotalamic Vicq d'Azyr; *4* — conexiuni tranziţionale cingulare ((inclusiv nervii Lancisi); *5* — fasciculele temporo-hipocampice; *6* — fasciculul mamilotegmental al lui Gudden; 7 — segment al circuitului Papez: hipocamp → fornix → corpi mamilari → fascicul mamilotalamic → cale talamocorticală → gyrus cingular — hipocamp; *8* — circuitul Nauta; amigdală-nucleul dorsomedian talamic → isocortex orbitofrontal → amigdală; 9 — fascicul habenulopenduncular; *10* — fascicul septotectal; *11* — stria terminală; X — aria de proiecţie mezencefalică a sistemului limbic, de unde este modelată activitatea trunchiului cerebral şi a măduvei spinării; Y şi Y' — eferenţele hipotalamusului anterior şi posterior.

Comportamentul global al organismului în faţa agenţilor şocogeni are o *motivaţie (Karli)* cu dublu caracter:

(i) un caracter cantitativ, ce reprezintă *intensitatea* răspunsului la stimulul lezional şocogen;

(ii) un caracter calitativ, care indică *direcţia* răspunsului, imprimată în general spre salvarea macrosistemului, dar cu sensuri contradictorii, alternante.

Elaborarea unei stări de „motivaţie postşocogenă" constă într-o sinteză dinamică a ansamblului de aferenţe şi reaferenţe înregistrate de receptori, urmată apoi de confruntarea cu informaţia memorizată (în acest caz depăşită) şi de elaborarea unui comportament multivectorial (de această dată dezorganizat).

În *SNC* există sisteme neuronale cu sensibilitate specifică pentru variaţii bine definite ale mediului interior, precum şi sisteme neuronale nespecifice, activatoare, care execută o modulaţie particulară (trecînd, de exemplu, un „nivel metabolic" într-un „nivel de pulsiune" al potenţialelor de acţiune). Aceste sisteme nespecifice acţionează mai ales pe circuitele limbice şi în spaţiul centrencefalic. Mesajele şocogene centripete sînt supuse unui control modulator, iniţial în *formaţia reticulată a mezencefalului*. Aici fluctuaţiile stării de vigilitate corticală au repercusiuni asupra căilor aferente, pe care le stimulează în exces prin fenomenul de ambalare a *feed-back*-ului pozitiv.

Starea de vigilitate este în permanenţă de două tipuri: *corticală*, a cărei alertare nu face decît să reambaleze sistemele subiacente, şi *comportamentală (Jouvet)*, ce depinde mai ales de marele sistem limbic, adică de spaţiul principal de integrare a răspunsului umoral complex la agresiunea şocogenă. Acest răspuns, elaborat şi modulat în inelele limbice, este apoi direcţionat de *hipotalamusul ergotrop* pe calea *sis-*

Scanned with OKEN Scanner

temului simpatomeduloadrenergic şi de *hipotalamusul anterotuberian* pe calea sistemului *hipofizocorticosterolic* (fig. 4.3).

4.2 SPAŢIUL COLINERGIC ŞI ADRENERGIC

În primele etape ale stării de şoc ansamblul neuronal al *SNC*, bine aprovizionat cu oxigen şi glucoză, organizează *sindromul reacţional*, un complex de „directive neuroendocrine", care va conduce la creşterea rapidă a titrului mesajelor neurochimice şi a hormonilor ergotropi [111].

Majoritatea sinapselor folosesc ca mesager cuantele acetilcolinei ; în plus, *spaţiul colinergic periferic*, care conţine totalitatea sinapselor neuroneuronale şi a *sinapselor neuroefectorii parasimpatice*, este foarte întins (fig. 4.4) ; catecolaminele sînt folosite la nivelul *sinapselor neuroefectorii ortosimpatice*. Distribuţia spaţială a celor două categorii de neuromesageri are efecte remarcabile : în primul rînd, sectorul adrenergic, deşi este topografic cu mult mai restrîns decît sectorul colinergic, împarte cu acesta aproximativ aceleaşi *suprafeţe de eficienţă* periferică ; în al doilea rînd, sectorul adrenergic, avînd relee proximale acetilcolinice, este vasalul sistemului colinergic *(Euler)*.

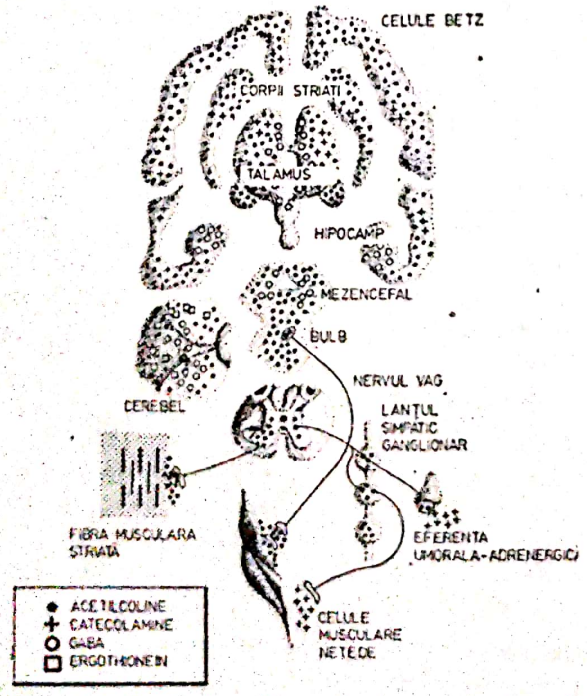


Fig. 4.4. Spaţiul colinergic (central şi periferic) este mult mai mare decît cel adrenergic. Suprafaţa efectoare este însă echilibrată.

Suprafaţa efectoare adrenergică este adevăratul domeniu de luptă endogenă antişoc. De-a lungul întregului releu neuroefector adrenergic se instalează o hipertonie care presupune o creştere a concentraţiei catecolaminelor eliberate în spaţiul neurotisular, dar şi a concentraţiei acetilcolinei în fantele sinaptice neuroneuronale de releu.

Eficienţa periferică a mesagerilor neurochimici se realizează prin intermediul *receptorilor*. Receptorul tisular este regiunea stereochimică situată pe suprafaţa sau în intimitatea unei celule pe care se fixează un mesager ; mesagerul comunică aici un ordin, care este înţeles şi executat conform unui cod.

Pentru catecolamine există în ţesuturi cel puţin două tipuri de receptori, notaţi cu α şi β [3, 4] ; recepţia catecolaminelor pe receptorii tip α (norepinefrina este captată mai ales de aceşti receptori) declanşează efectele notate în tabelul 4.1. Dacă recepţia se execută de către receptori de tipul β (care captează în special epinefrina) efectele sînt opuse sau chiar uneori cu totul altele. În general, receptorii α sînt asociaţi funcţiilor de excitaţie (afară de intestin), iar receptorii β, funcţiilor inhibitorii, conservative (în afară de cord). Organismul arun-

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 4.1 EFECTELE FIZIOLOGICE ALE CATECOLAMINELOR

		Tipul de receptori	Epinefrina		Norepinefrina	
			Efect α	Efect β	Efect α	Efect β
Ţesut muscular cardiac	Inotropism Cronotropism Batmotropism Dromotropism	β_1		+++ ++ + +		± + + −
Celulă musculară netedă	Arteriolară	α, β_2	± Contracţie	+++ Relaxare	+++ Contracţie	± Relaxare
	Intestinală	α, β	+ Inhibiţie a motilităţii	++	++ Inhibiţie a motilităţii	+
	Din capsula splenică	α	+ Contracţie		+ Contracţie	
	Bronşică	β		++++ Relaxare		+ Relaxare
	Din tegument	α	+ Piloerecţie		+ Piloerecţie	
Glomerul renal		α, β	Scade diureza	+ Creşte diureza	++ Scade diureza	+ Creşte diureza
Ficat	Glicogenoliză Glicoliză	β		+++		+
Muşchi	Glicoliză	β		+		+
Adipocite	Lipoliză	α, β	++	+	++	+

că în circulaţia sistemică o cantitate variabilă de catecolamine, iar efectele sînt obţinute prin diferita echipare a ţesuturilor cu receptori, potrivit funcţiilor structurilor respective (vezi 5.5.1).

Apariţia în arsenalul terapeutic a drogurilor cu acţiune electivă (excitantă sau inhibantă) pentru α şi respectiv β-receptori permite favorizarea ţintită a efectelor regionale ale catecolaminelor. În plus, determinarea constantelor de disociere pentru cîţiva agenţi β-blocanţi adrenergici în diferite organe la iepure a condus la ipoteza existenţei a mai multor feluri de β-receptori viscerali [22]. Sensibilitatea receptorilor α este diferită: sfincterele precapilare răspund la diluţii de norepinefrină de 1/10 000 000, iar metaarteriola la cele de 1/4 000 000. Există şi o recrutare a receptorilor după sensibilitate, în funcţie de concentraţia catecolaminelor. În general, β-receptorii sînt sensibili la catecolamine înaintea receptorilor α şi astfel dozele mici de catecolamine endogene rezolvă necesităţile conservatoare de repaus; cînd concen-

traţia de catecolamine eliberate creşte sînt alertaţi şi receptorii α, cu consecinţe efectorii sporite. Este bine cunoscut acest clasic paradox farmacodinamic al dozelor mici şi mari de catecolamine. Între activitatea receptorilor α şi cantitatea de catecolamine endogene emise există şi o legătură inversă: blocajul receptorilor α stimulează eliberarea în continuare a catecolaminelor endogene. Este posibilă şi o „modulare" a răspunsului vasoconstrictor al microcirculaţiei, prin eliberarea în ţesuturile active a unor factori umorali cu calităţi *like*-β, care ar îmbunătăţi perfuzia tisulară [11, 16, 36, 72, 97].

4.2.1 ACETILCOLINA

Spaţiul colinergic şi receptorii colinergici sînt bine cunoscuţi [52, 114]. În stările de şoc este dirijată metabolic o creştere a sintezei de colină acetilată (vezi 8.3.6); s-a raportat şi o scădere a concentraţiei de acetilcolinesterază, care ar accelera iniţial mecanismele ganglionare de releu ale sindromului reacţional postlezional.

4.2.2 CATECOLAMINELE

Bateria enzimatică pentru sinteza şi degradarea catecolaminelor se găseşte în encefal, în celulele cromafine ectopice sau organizate în medulosuprarenală şi la joncţiunile adrenoefectoare tisulare. Între aceste zone de producţie există un echilibru: cu ^{14}C-tirozină s-a stabilit că, după demedularea suprarenalei, în ţesuturi sinteza de catecolamine creşte de patru ori [96].

Celulele cromafine poliedrice, dipuse sub formă de cordoane anastomozate în medulara suprarenalei, răspund la stimularea acetilcolinică a nervilor splanhnici (segmentul medular T_{10}-L_1). Hipoglicemia insulinică stimulează în special celulele producătoare de epinefrină, iar rezerpina şi α-liticele, pe cele sintetizante de norepinefrină. Conţinutul în catecolamine este de 2-4 mg/g de ţesut glandular, dintre care 20-30% este norepinefrină.

Biosinteza catecolaminelor porneşte de la fenilalanină şi este reglată de hidroxilarea şi transaminarea tirozinei. Catecolaminele sînt inactivate sistemic foarte repede (numai 4% apar ca atare în urină), catabolismul lor fiind o combinaţie de ortometilare (80%) şi de dezaminare oxidativă (20%) (fig. 4.5).

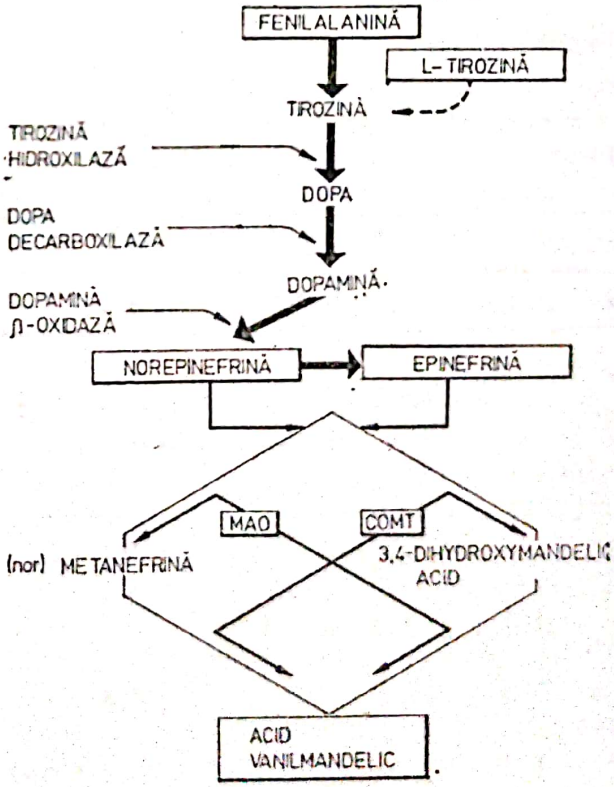


Fig. 4.5. Sinteza şi degradarea catecolaminelor. Ortometilarea este asigurată de catecolortometiltransferază *(COMT)*, iar dezaminarea oxidativă de monoaminooxidază *(MAO)*.

Timpul de înjumătăţire al catecolaminelor este scurt : pe parcursul a 2-3 circuite sistemice complete ele sînt captate pe receptorii viscerali sau sînt inactivate [10, 18, 106, 112].

În stările de şoc catecolaminele sînt eliberate datorită fie stimulilor neurogeni şi a acţiunii altor amine biogene, fie prin efectul direct al hipovolemiei, hipoxiei, lactacidemiei şi al sterolilor sau prin administrarea de droguri α-litice şi hipotensoare [31, 32] (vezi 3.4.3).

Aminele biogene au mecanisme comune de acţiune : histamina şi serotonina în doze mici au efecte *like*-catecolaminice, mai ales dacă se inhibă *COMT* ; acţiunea se realizează fie direct, fie indirect, stimulînd în medulosuprarenală sinteza de catecolamine [23, 45, 49] (vezi 4.10.2).

Sistemul adrenergic este cel mai rapid instrument de execuţie al sindromului reacţional în stările de şoc (fig. 4.6).

Creşterea concentraţiilor de catecolamine se produce fie prin alimentarea sintezei cu aminoacizi precursori, fie prin inhibitori pentru monoaminooxidază şi *COMT* (desipramina, chinone, pirogalol etc). În primele faze ale stării de şoc sinteza este exacerbată mai mult decît suficient şi ar trebui mai mult temperată decît stimulată ; în schimb, în fazele tîrzii de şoc sinteza granulelor catecolaminice este săracă, iar receptorii periferici îşi pierd sensibilitatea. Administrate terapeutic, catecolaminele sînt inutile şi periculoase la începutul şocului (deoarece biciuiesc receptorii) şi ineficiente în perioadele tardive de şoc (întrucît vor avea de reumplut depozitele endogene fără a ajunge la receptori, şi aşa refractari). Ieşirea din acest impas se realizează administrînd în fazele tardive de şoc *precursori* ai sintezei de catecolamine ; în acest mod este simulată sinteza endogenă, capabilă să refacă depozitele şi să redeştepte recepţia periferică [77].

Administrarea de tirozină poate reface efectul α-constrictor al catecolaminelor pe receptorii din microcirculaţie. Acest efect este membranar, catecolaminele favorizînd deplasările calcice din pungile reticulului la dispoziţia miozin-*ATP*-azei. Tirozina ar servi ca un precursor metabolic al ciclului *EMK*, electiv pentru structurile neurale, reuşind o „reanimare" ţintită a acestora [78, 79] ; totodată ea reface stocurile colinergice de acetilcolină şi depozitele granulare de catecolamine (care vor activa şi sistemele energogene fosforilazic şi lipazic), efect dorit în faza de şoc considerat refractar sau chiar ireversibil ; efectul vasoconstrictor, întotdeauna generator de şoc, va fi concomitent tamponat cu α-litice (vezi 8.3.6).

Dacă este stabilit că impulsul nervos eliberează cuante de acetilcolină şi catecolamine în spaţiile sinaptice periferice, nu tot atît de precis este cunoscut mesagerul chimic al sinapselor care realizează integrarea stării de şoc în *SNC* [19, 21, 27, 93, 122, 126]. Se consideră că ar putea îndeplini acest rol următoarele substanţe :

Acetilcolina, ce are şi în *SNC* un spaţiu larg de acţiune (fig. 4.4).

Catecolaminele, serotonina şi substanţa P, deşi se deosebesc structural, au în general aceeaşi distribuţie topografică în *SNC*, ca mediatori chimici simpatici [55, 58, 103, 107, 115, 124].

Scanned with OKEN Scanner

Aceste trei substanţe ar putea avea numai rol modulator al transmisiei sinaptice în *SNC*, deoarece s-au găsit în mari cantităţi şi în nevroglii [109]. Concentraţia de catecolamine creşte în lichidul cefalo-

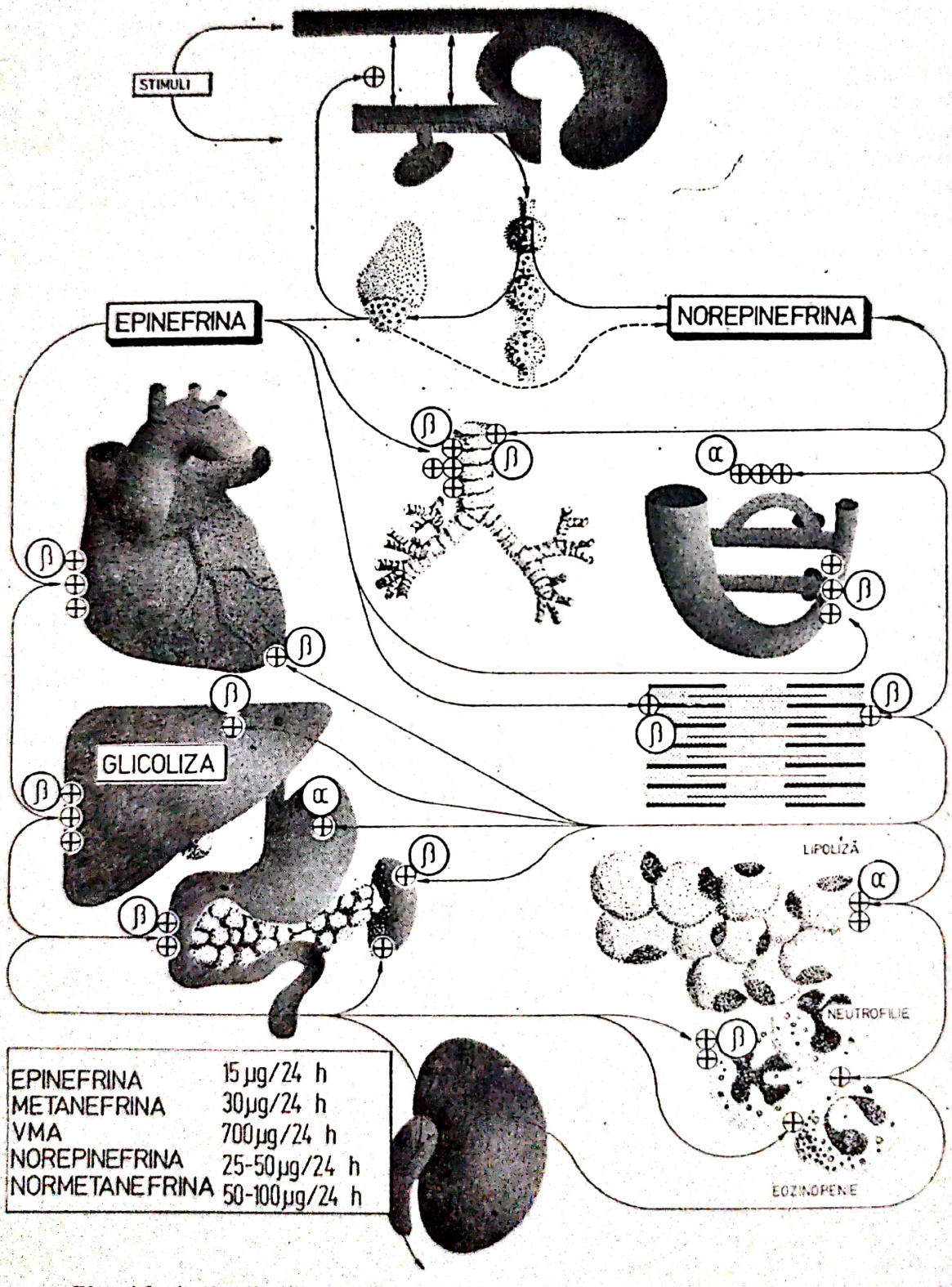


Fig. 4.6. Acţiunile fiziologice principale ale catecolaminelor endogene.

rahidian în timpul operaţiilor pe *SNC* [73]. Corticoizii scad concentraţiile intracerebrale de serotonină şi de catelcolamine, probabil prin inhibiţia metabolismului triptofanului [15].

Acidul γ-aminobutiric (GABA) are un efect depresor pe structurile neuronale [2, 8, 56, 104, 105]; ia naştere din decarboxilarea acidului glutamic şi se găseşte în concentraţii crescute în hipocamp, diencefal, mezencefal şi cerebel. El este un inhibant al mecanismelor excitatoare, scăderea lui în *SNC* însoţindu-se de convulsii.

Ergotioneina este o betaină a tiolhistidinei, detectată în cerebel şi nervii optici.

4.3 PARTICULARITĂŢILE PERFUZIEI NEURONALE

Creierul este un organ multicompartimentat, dar cu structură compactă, funcţionarea circuitelor integrative neuronale depinzînd de eficienţa perfuziei. Intracerebral există mai mulţi parametri care determină perfuzia *SNC*: fluxul sanguin cerebral total, rezistenţa cerebrovasculară totală şi ritmul metabolic cerebral *(Ingvar)*.

Fluxul cerebral. Măsurători cu ^{83}Kr, ^{133}Xe şi fluometre au stabilit fluxul cerebal la 54 ml (± 12)/100 g ţesut/min, adică 750 ml/min (pentru 1 400 g creier), ceea ce reprezintă 1/7 (14%) din *DC*; este un flux deosebit de bogat, comparat cu muşchiul în activitate, în care fluxul este de 30—40 ml/100 g ţesut/min. La un flux de 30 ml/100 g ţesut neuronal/min apare sincopa; întreruperea totală a fluxului timp de 5 secunde afectează conştienţa; după 10 secunde (timp în care sînt consumate micile rezerve de oxigen ale creierului) starea de conştienţă este abolită. După 4-5 minute de stop circulator intracerebral leziunile neuronale morfologice sînt ireversibile. Abolirea funcţiilor neuronale se face după vechimea filogenetică a structurilor, *arhipallium* avînd cea mai mare rezistenţă. La pisici decerebrate, reflexele spinobulbospinale s-au dovedit mai vulnerabile la hipoxie decît cele segmentare şi polisinaptice medulare. Prin menţinerea *PA* la 30-40 mm Hg, primele au dispărut la 400-500 secunde, iar celelalte mai tîrziu, la 550-800 secunde. După reechilibrarea volemică, reflexele spinale au reapărut la 10 minute, pe cînd cele spinobulbospinale nu au mai apărut nici după 4 ore [89].

Rezistenţa cerebrovasculară depinde de presiunea intracraniană, de vîscozitatea sanguină, de controlul neurochimic al diametrelor vasculare şi de temperatură. Presiunea intracraniană depinde de volumul total al substanţei neuronale şi de presiunile arteriovenoase şi ale lichidului cefalorahidian, întregul conţinut fiind închis ca într-un container rigid (doctrina *Monro-Kellie*). Cei 100-200 ml de lichid cefalorahidian au o mare inerţie volemică şi compoziţională, menţinîndu-şi în şoc *p*H-ul în limite normale chiar la variaţii mari ale *p*H-ului sanguin.

Hipertermia este întotdeauna nocivă pentru *SNC* (creşte consumul de oxigen în neuroni, ca şi deşeurile metabolice). Această situaţie, asociată cu scăderea perfuziei prin

Scanned with OKEN Scanner

vasoconstricţie sau/şi *DC* scăzut, conduce la acidoză cu degradarea proteinelor şi enzimelor neuronale.

Între valori ale *PA* sistemice de 150 şi 60 mm Hg fluxul cerebral este menţinut constant (dacă P_aCO_2 este în limite normale) printr-un mecanism de *autoreglare*, în care sistemul sinusului carotidian acţionează ca moderator. Sub 70-60 mm Hg acest mecanism devine insuficient, iar de la 55 mm Hg conştienţa începe să sufere (la hipertensivi acest prag este ridicat corespunzător).

Autoreglarea fluxului sanguin cerebral este realizată în ultimă instanţă de metabolismul cerebral. Numai vasele cerebrale mari conţin în tunicile lor o plasă densă de filete adrenergice şi colinergice ; în arteriole şi în reţeaua microcirculaţiei intraparenchimatoase ţesătura de filete nervoase lipseşte, protejîndu-se astfel structurile neuronale la fluctuaţiile tonusului vascular neurogen [63]. În aceste regiuni *reglarea chimică* pare să fie pe primul plan. Cele două deşeuri metabolice esenţiale, H^+ şi CO_2 cresc fluxul local, fiind astfel îndepărtate.

Inhalarea a 5 pînă la 7% CO_2 creşte fluxul cerebral cu 75% (prin vasodilataţie. Scăderea P_aCO_2 (prin hiperventilaţie) scade fluxul cerebral, producţia de lactat a structurilor nervoase tinzînd să corecteze local alcaloza gazoasă [94]. Concentraţia CO_2 este independentă de P_aO_2 sau de *p*H ; scăderea *p*H-ului este un vasodilatator cerebral mult mai slab. Hipoxia poate totuşi creşte şi ea fluxul cerebral ; la P_aO_2 normală devierile P_aCO_2 primează ; dacă acestea devin exagerate, valorile scăzute ale P_aO_2 preiau conducerea. P_aCO_2 peste 20% provoacă convulsii [10]. În ultimul timp şi reglarea electrolitică a fluxului cerebral a început să fie studiată, concentraţiile sodice şi calcice avînd roluri încă nu precis stabilite [34, 74].

4.4 PARTICULARITĂŢILE METABOLISMULUI NEURONAL

Pentru înţelegerea efectelor hipoxiei cerebrale în timpul stărilor de şoc este utilă rememorarea particularităţilor metabolismului energetic neuronal. Dintre substanţele care pot fi „arse" selectivitatea membranei lipoproteice a barierei hematoencefalice permite numai trecerea glucozei. Merită subliniat şi că din acest motiv bicarbonatul, administrat sistemic, nu corectează acidoza cerebrală [84]. Graniţa este însă uşor traversată de gaze, oxigenul şi bioxidul de carbon intrînd, dar şi părăsind rapid *SNC. Structurile nervoase nu dispun astfel de rezerve de carbohidraţi şi de oxigen.* Creierul este dependent direct de aportul fluidic şi de oxigen, adică de circulaţia fluidelor şi de metabolismul întregului organism.

Oxidarea glucozei, cu apariţia bioxidului de carbon şi a apei, este reacţia fundamentală pentru menţinerea vitalităţii neuronale, mai mult ca în oricare alt ţesut. Secvenţa reacţiilor catabolice pentru obţinerea energiei de carbohidraţi (fig. 4.7) poate fi împărţită în trei etape :

(i) *etapa glicolizei* (ciclul *EM*), ce se desfăşoară în 11 trepte, fiecare direcţionată de o enzimă distinctă ;

(ii) *etapa ciclului acidului citric (Krebs).* Cele 10 trepte ale acestei „inimi metabolice" conduc la elibe-

Scanned with OKEN Scanner

rarea ionilor de hidrogen şi a gazului carbonic ;

(iii) a treia etapă este reprezentată de o *catenă cu 6 trepte de dehidrogenare,* în care electronii perechilor de hidrogen sînt transportaţi şi cedaţi oxigenului, care este esenţial pentru terminarea normală a tuturor reacţiilor celor trei etape, absenţa sa stopînd treptele întregului sistem.

În lipsa oxigenului arderea glucozei se opreşte la stadiul de lactat, ceea ce face să se obţină numai 10% din energia totală (vezi 8).

Deşi creierul reprezintă 2,2% din greutatea organismului uman, *el consumă 65% din glucoza totală, în condiţii de repaus fizic.*

Fluxul sanguin cerebral regional, stabilit izotopic, arată că numai 20% se repartizează substanţei albe ; neuronii, care reprezintă 20% din populaţia celulară cerebrală, consumă 80% din cantitatea de glucoză şi de oxigen oferită prin perfuzia *SNC.*

Dar şi ceilalţi constituienţi neuronali (acizi graşi, lipide, aminoacizi) sînt permanent metabolizaţi şi sintetizaţi în cadrul *turnover*-ului lor metabolic [62]. Inserţia ciclurilor lor catabolice se face la cîteva intrări ale ciclului *Krebs.* Aceste posibilităţi nu contribuie însă, în condiţii normale, la producţia de energie. Există însă două situaţii patologice, comune şocului, în care catabolismul neuronal este modificat :

(i) *Hipoxia* acută, de orice cauză, determină la om în 4-8 minute, distrugerea ireversibilă a funcţiilor neuronale (la 37°C). (De fapt, la 4-5 minute de *anoxie,* deci după *stagnarea fluxului cerebral,* apar modificări morfologice corticale.) Stoparea circulaţiei este deci mai gravă decît perfuzia cu un sînge hipoxic [68]. Alte organe sînt mult mai rezistente în faţa lipsei de oxigen ; de exemplu, muşchii scheletici pot funcţiona în hipoxie pe un mare interval de timp, prin adaptare rapidă la metabolismul anaerob. La noul născut neuronii în anaerobioză pot funcţiona ceva mai bine, succinicdehidrogenaza fiind mai puţin activă decît lacticdehidrogenaza [60].

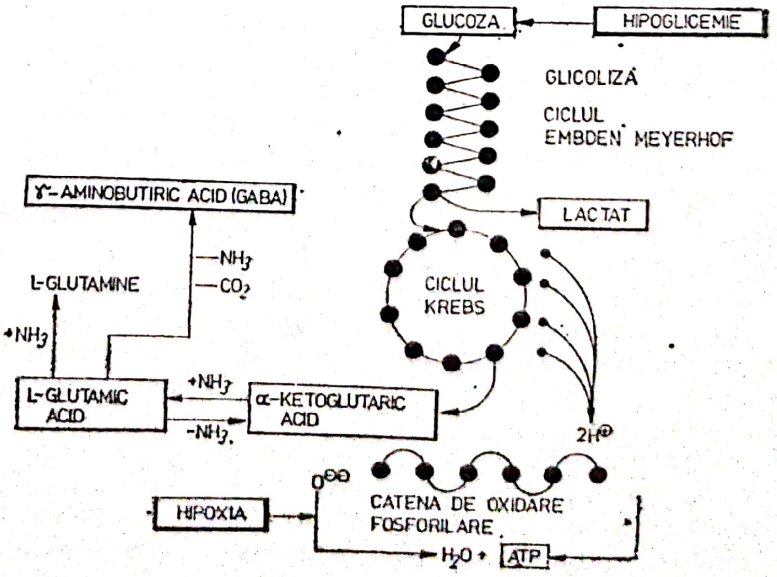


Fig. 4.7. **Particularităţile metabolismului neuronal. Hipoglicemia stopează întregul ciclu energogenetic, iar hipoxia stopează retrograd etapele catenei de oxidare-fosforilare şi ale ciclului *Krebs*, pînă la lactat, care se acumulează din glicoliză. În mod obişnuit, cînd ciclul *Krebs* funcţionează acidul α-cetoglutaric poate fixa două molecule de amoniac formînd glutamină. Cînd nu poate fixa decît o moleculă de amoniac se acumulează *GABA*, iar cînd ciclul *Krebs* stagnează, se acumulează amoniacul.**

(ii) *Hipoglicemia* este nocivă pentru *SNC*. În 90 de minute sînt consumate micile rezerve cerebrale de carbohidraţi şi neuronii încep catabolismul propriilor lipide şi proteine, deoarece ei nu conţin *rezerve* lipidoproteice ; în căile energogene neuronii aruncă lipoproteine structurale şi acizi nucleici, avînd loc o autodistrugere ; într-o oră de aglicemie se consumă 50 % din propriile structuri neuronale (ca în coma insulinică).

Aşadar, hipoxia şi hipoglicemia severe nu opresc de fapt producţia de energie neuronală, dar distrug structurile intraneuronale, consumîndu-le.

Grupul *acizilor glutamic, aspartic, şi γ-aminobutiric* este important pentru metabolismul neuronal, aceştia reprezentînd 75 % dintre aminoacizii liberi conţinuţi în neuroni. Sursa acestor compuşi este însă tot glucoza ; de exemplu, acidul glutamic provine din ciclul *Krebs*, prin acidul α-cetoglutaric. Acidul glutamic are apoi două posibilităţi de progresiune :

(i) formarea glutaminei, adică curăţirea excesului neuronal de funcţii amoniu. În şoc amoniogeneza creşte, trădînd o degradare a proteinelor structurale neuronale ; amoniacul va sustrage acidul α-cetoglutaric din continuitatea ciclului *Krebs*, formînd glutamină (ciclul *Weil-Malherbe*). Acest proces de autodetoxifiere stopează însă odată cu oprirea ciclului *Krebs* ;

(ii) formarea acidului γ-aminobutiric, printr-o decarboxilare specifică neuronilor din *SNC*. Acidul γ-aminobutiric poate servi apoi ca substrat metabolic, ca mesager sinaptic cu efect inhibitor, sau ca un component de *feed-back* metabolic. Oricum, acumularea sa intracerebrală în stările de şoc este, deocamdată, considerată cel puţin indezirabilă [8, 56, 105].

4.5 CRITERIILE MORŢII CEREBRALE

Datorită irigaţiei preferenţiale şi particularităţilor metabolice, care nu permit deficienţe în aprovizionarea cu oxigen şi cu glucoză, substanţa nervoasă are o sensibilitate deosebită. Rapiditatea şi ireversibilitatea leziunilor morfologice neuronale ca şi incompatibilitatea lor cu o supravieţuire — cel puţin organizată — a întregului macrosistem fac din *SNC organul hotărîtor în stabilirea morţii reale a individului.*

Stopul respirator şi cardiac nu se pot identifica, fără discernămînt, cu moartea reală. *Momentul morţii biologice (moartea reală) este considerat egal cu moartea organică a creierului.*

În practică se întîlnesc cîteva posibilităţi :

(i) fie se reia circulaţia sub 4-5 minute de la stopul cardiac ;

(ii) fie creierul este lezat printr-o acţiune directă, dar prin protezare şi tratament activ respiraţia şi circulaţia pot fi menţinute zile şi săptămîni ; în aceste cazuri, deşi ca individ organizat cerebral subiectul a încetat să mai existe, din punct de vedere fizic global el este încă „corp uman" [5] ;

(iii) fie s-a obţinut reluarea circulaţiei după stopul cardiac, dar perioada de reanimare a *SNC* a fost depăşită (coma depăşită).

În ultimele două situaţii se pune problema timpului cît trebuie continuată reanimarea cardiorespiratorie pînă la dovada certă a morţii cerebrale.

Scanned with OKEN Scanner

În primul rînd trebuie făcută *dovada morţii cerebrale.*

Desigur că decesele care finalizează o suferinţă cronică, prin deteriorare de organe de importanţă vitală, nu necesită dovedirea morţii cerebrale.

Dar în cele două situaţii practice de dubiu amintite se poate face o observare de 12 ore, fără angiogramă cerebrală, dar cu înregistrarea continuă a unei *EEG* izoelectrice ; momentul morţii este socotit primul stop cardiac sau repetarea lui. *Dacă se face şi angiografie cerebrală repetată sînt suficiente 30 de minute de observare şi de reanimare* [5, 53, 65, 117].

În clinică situaţiile sînt însă aproape întotdeauna sau foarte simple sau deosebit de confuze. Intervalul de securitate, cel puţin pentru *EEG*, este discutat de diferitele asociaţii naţionale sau internaţionale ale unor multiple specialităţi medicale şi se consideră a fi între 3 şi 48 ore.

În prezent se tinde generalizarea în practică a dublei angiograme carotidiene drept criteriul cel mai fidel al morţii cerebrale.

Obişnuit moartea creierului este stabilită cel puţin prin colaborarea chirurg-anestezist-neurolog sau neurochirurg şi presupune coroborarea a trei mari categorii de criterii :

(i) *Criteriile clinice ale morţii cerebrale,* descrise clasic de *Mollaret* şi *Goulon* în anul 1959.

(ii) *Criteriile electroencefalografice.* Traseul trebuie să fie izoelectric şi nu numai plat, deoarece ultimul comportă încă activităţi de slabă amplitudine. Fără a fi un semn de moarte organică, *EEG* izoelectrică reprezintă un semn de moarte funcţională şi constituie un element de sprijin preţios în diagnosticul morţii cerebrale.

Se consideră practic că *midriaza bilaterală, stopul respirator, areflexia* şi *traseul nul pe EEG* sînt suficiente pentru stabilirea morţii cerebrale.

(iii) *Criteriile angiografice oferă elementele de certitudine. Moartea unui organ poate fi afirmată numai cînd s-a făcut dovada că oprirea irigaţiei sale depăşeşte timpul de supravieţuire a organului respectiv.* Pentru creier este suficient să se obiectiveze prin seriografie că există o oprire circulatorie totală, carotidiană şi vertebrală, timp de *4-5 minute, în normotermie,* şi *5-20 minute în hipotermie.* Se poate spune că circulaţia încetează ori de cîte ori presiunea intracraniană depăşeşte *PA* sistemică. În aceste condiţii, raportul *PA*/presiune intracraniană *(PIC)* este egal cu sau mai mic ca 1 :

$$\boxed{\frac{PA}{PIC} \leqslant 1.}$$

Datorită acestui raport, metoda clasică de angiografie afirmă moartea creierului prin absenţa *vizualizării vaselor,* care pot fi însă şi numai „strivite" de *PIC.* În prezent a fost descrisă şi metoda de arteriografie cerebrală *sub presiune,* care permite, în cazuri bine selecţionate, obţinerea unei arteriograme cerebrale şi în prezenţa unei presiuni intracraniene crescute [5].

4.6 OSCILAŢIILE INTEGRĂRII NEURONALE

Termenul de *şoc neurogen* este nepotrivit şi confuz [117]. El este asimilat situaţiilor în care instalarea

Scanned with OKEN Scanner

rapidă a unui sechestru fluidic periferic scade brusc întoarcerea venoasă, apoi debitul cardiac şi deci fluxul cerebral, afectînd conştienţa. Modificările *EEG*, nespecifice, sînt aceleaşi ca pentru hipoxie, ca şi pentru hipoglicemie etc. Aceeaşi stare se instalează şi ca urmare a durerii din infarctul de miocard şi tot aici ar putea fi incluse stările de şoc apărute prin relaxarea teritoriilor venoase după evacuare de lichide (ascită, pleurezie etc.) ca şi toate „şocurile reflexe": pleural, peritoneal etc., care au mai fost denumite şi „precardiace".

În toate aceste situaţii se produce *scăderea fluxului sanguin cerebral sau, şi mai precis, reducerea eficienţei metabolice neuronale*. Dar aceste evenimente nu presupun o reală stare de şoc. De aceea, în nici una din situaţiile amintite termenul „şoc neurogen" nu corespunde realităţii fiziopatologice. Într-adevăr, scăderea fluxului cerebral apare în stadiile diferite ale oricărei forme de şoc, dar reprezintă numai *o etapă de suferinţă cerebrală* („creierul de şoc") şi nu şocul ca fenomen complex. Cînd deficitul de irigaţie cerebrală survine rapid şi adesea trecător sînt poate mai indicaţi termenii clinici de sincopă, lipotimie etc., deşi sînt suficient de imperfecţi şi aceştia (vezi 1.4.3). Este de aceea preferabil ca stările clinice descrise să fie încadrate mai precis în diagnosticele etiologice.

În şoc, structurile neuronale centrale urmează aceeaşi *dinamică oscilantă* pe care o şi impun întregului macrosistem (vezi 3.3.3 şi fig. 3.2).

Înainte de a alerta scoarţa, *SRAA* este activată la rîndul ei prin colateralele căilor neuronale specifice, prin verigi umorale, precum şi de cerebel şi de cortexul cerebral, prin circuite reverberante (fig. 4.8).

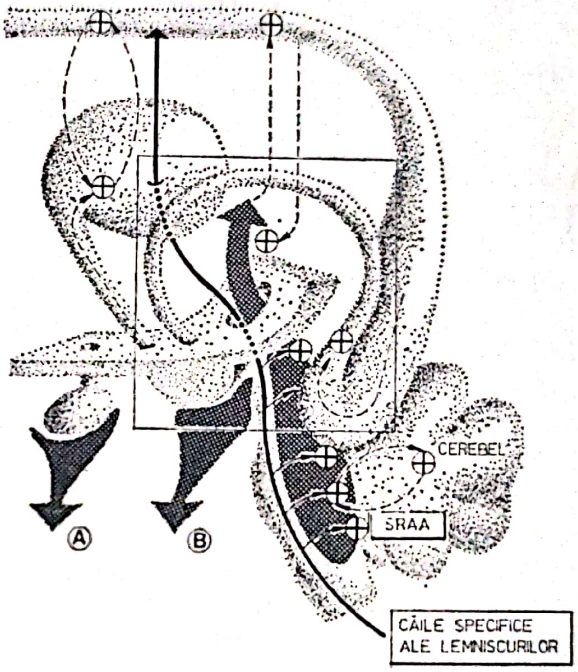


Fig. 4.8. Dinamica neuronală în primele faze de şoc. Se remarcă *feed-back*-urile pozitive, spaţiul centrencefalic (în careu) şi cele două mari eferenţe ale *sindromului reacţional* al şocului: endocrină, *A*, şi neuronală adrenergică, *B*.

Substratul nervos al organizării stării de alertă este sistemul *centrencefalic*, care cuprinde substanţa reticulată mezencefalică, hipotalamusul ergotrop, nucleii nespecifici talamici şi circuitele limbice. Fasciculul de informaţii şocogene ocoleşte iniţial neocortexul (ocluzia fiziologică menţinută de *SRAA* oferă această protecţie pasageră) şi provoacă siderarea brutală a formaţiunilor centrencefalice. Clinic, aceste momente corespund stării de *depresiune imediată*, care poate sfîrşi printr-un stop cardiorespira-

Scanned with OKEN Scanner

tor, dacă violenţa şocului este maximă, iar echilibrul organismului precar.

Dacă organismul rezistă, fasciculul nociv purtat de *SRAA* va sparge blocajul fiziologic şi va „izbi" cortexul, unde va induce o desincronizare vigilă de tip *alertă*. Metabolic, ea se traduce printr-un consum excesiv de oxigen, glucoză, creatinofosfat şi *ATP*, iar periferic, printr-o revărsare de acetilcolină, histamină şi catecolamine. Clinic, apare senzaţia conştientă de durere, care, ulterior, se va estompa.

Cortexul va alerta centrii subcorticali (circuitele reverberante limbice şi ale corpilor striaţi); la rîndul lor, ei vor realerta cortexul printr-un *feed-back* pozitiv, de ambalare. *SRAA* participă din plin la acest fenomen de avalanşă deteriorată *(reticulo-cortico-reticulată)*, care poate conduce, încă din această fază, la epuizarea *SNC* prin apariţia de leziuni neuronale structurale ireversibile *(Mori, Simeone)*.

La toate acestea se adaugă şi *reverberaţii umorale*, care scaldă cu concentraţii mari *SRAA*. Dintre substanţele care par a realiza direct alertarea umorală a *SRAA* (acetilcolina, epinefrina, *ADH*, *ACTH*, histamina, hipoglicemia, serotonina, scăderea *p*H-ului, creşterea $P_a CO_2$ şi scăderea $P_a O_2$), *ADH*-ul este cel mai sigur (vezi 4.8.3).

Dacă efortul metabolic neuronal şi nevroglic este capabil să instaleze o *inhibiţie activă internă de protecţie*, cortexul va fi protejat; centrii subcorticali vor rămîne în starea anterioară, de alertă, pe care o vor comunica periferiei pe canalele ortosimpatice şi endocrine. Clinic, „scăparea" centrilor subcorticali de sub acţiunea cortexului se traduce prin exagerarea reflexelor osteotendinoase, agitaţie, insomnie, perceptivitate redusă etc.

Dacă pe neocortex sincronizarea traduce inhibiţia, pentru formaţiunile limbice sincronizarea reprezintă starea de activitate. Sistemul limbic asigură astfel în acest timp creşterea enormă a tonusului funcţional *al hipotalamusului posterolateral ergotrop al substanţei reticulate mezencefalice* (care vor dirija calea efectoare simpatoadrenergică) şi al *segmentului tuberohipofizar* (care va declanşa reacţia endocrină).

Pe fondul inhibiţiei active corticale rămîne totuşi un focar dominant, în care continuă să se proiecteze stimulii nociceptivi veniţi pe un canal circumscris de la leziunea şocogenă persistentă. Treptat, în acest focar cortical, suprasolicitat în timp, se vor instala cunoscutele faze paradoxale ale parabiozei.

În cele din urmă, dacă acţiunea şocogenă a fost îndreptată şi organismul s-a putut echilibra hemodinamic şi metabolic, *inhibiţia internă activă* va reuşi să readucă cortexul la starea fiziologică.

Dacă această alternativă nu se realizează şi rezervele metabolice corticale se epuizează, se instalează o fază de *inhibiţie externă pasivă*, urmată de *anarhie* şi de apariţia leziunilor structurale neuronale (moartea creierului). Se pare că limita reversibilităţii dereglărilor corticosubcorticale apare în momentul înlocuirii inhibiţiei interne active cu inhibiţia externă pasivă [65, 101]. Cînd această limită nu este depăşită urmează o lungă perioadă de refacere a *leziunilor funcţionale* ale *SNC*. Se ştie că între starea de conştienţă şi severitatea leziunilor neuronale nu este o relaţie strînsă. De aceea adesea rămîn modificări comportamentale (cunos-

Scanned with OKEN Scanner

cute sub forma expresiilor : *nevroză de reacție sau dezorganizarea eu-lui*) care însoțesc frecvent suferințele traumatizaților, trădînd posibile leziuni remanente infracelulare și tulburînd circuitele cibernetice neuronale [57, 113].

4.7 STRUCTURILE NEUROHORMONALE

Claude Bernard a presupus de mult că în compoziția fluidului care scaldă celulele organismelor pluricelulare trebuie să existe un sistem de control. Stabilitatea acestui *mediu intern fluid* oferă organismului un oarecare grad de libertate față de *mediul cosmic extern.*

Sistemul de reglare al mediului intern este asigurat de mecanisme nervoase și endocrine, care numai aparent sînt diferite între ele. Între aceste două mecanisme există o fină gradare. De exemplu, eliberarea norepinefrinei la nivelul terminației fibrei postganglionare și dirijarea unei contracții a celulelor musculare netede din peretele arteriolar sînt mecanisme predominant neuronale. Stimularea splanhnică a medulosuprarenalei și eliberarea sistemică a catecolaminelor (adevărați hormoni ai vieții vegetative) se face printr-un mecanism mixt, neuroendocrin, ca și neurocrinia hipotalamohipofizară. În schimb, eliberarea în sînge a aldosteronului și a parathormonului sînt mecanisme pur endocrine.

În tabelul 4.2 sînt sistematizate cele mai importante structuri neurohormonale, substanțele lor eliberabile sistemic, precum și spațiul de eficiență al acestora.

4.7.1 HIPOTALAMUSUL

Intricarea mecanismelor neurohormonale se realizează cel mai sugestiv în hipotalamus. Acest țesut nervos — cu o irigație funcțională particulară, ancorat la baza diencefalului și înfipt în mijlocul inelelor limbice — alcătuiește o răspîntie a întregii homeostazii ; prin substanța reticulată, el este informat despre întreaga aferență neuronală și este singurul în stare să o confrunte și cu informațiile umorale culese din plasa sa vasculară. Prin legăturile sale cu talamusul, el întîlnește — pentru a doua oară — căile aferente nervoase, ale căror mesaje le acordează cu propriile mesaje umorale *(Dorfman, Williams).*

Hipotalamusul poate descifra semantica mesajelor chimice, cărora le schimbă suportul (păstrîndu-le semnificația) prin recodificare în impulsuri. Structura sa particulară, *neuroglandulară,* îi permite să unifice viața endocrinovegetativă cu cea nervoasă, viața „internă" cu cea de „relație".

Eferențele sale sînt tot atît de complexe. Hipotalamusul ascultă comenzile neocortexului și este singurul capabil să le și unifice cu structurile vechi ale paleo și arhicortexului, cu care dealtfel este și foarte bine sudat ; în plus, el este *calea comună de eferență mixtă, vegetativă și hormonală.* Hipotalamusul are deci toate motivele să fie socotit ca dispeceratul tuturor parametrilor hemostazici care asigură viața unui organism. Dar comenzile hipotalamusului nu sînt „conștientizate" ; el este un dispecerat capabil să regleze numai ceea ce este programat în codul genetic al structurilor sale neuronale, fără a avea mobilitatea de adaptare a neocor-

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 4.2 STRUCTURILE NEUROHORMONALE

Structura neuronală	Substanţa hormonală	Denumirea prescurtată	Tropul hipofizar reglat	Hormonul de eficienţă	Spaţiul receptor-efector
Medulara suprarenală	epinefrina (adrenalina) norepinefrina (noradrenalina)				majoritatea celulelor (α şi β receptori)
Neurohipofiza	vasopresina (hormon antidiuretic)	*ADH*			nefronul distal
	oxitocina	*OTC*			uter şi glandă mamară
Epifiza	melatonina, serotonina etc.				?
Organul subcomisural	fibrele *Reissner* (substanţa reglatoare a hidroelectrolitemiei)	*SCO*			?
Eminenţa mediană hipotalamică	*corticotropin releasing hormone*	*CRH*	*ACTH*	cortizol	toate celulele
	tireotropin releasing hormone	*TRH*	*TSH*	*T —T*	toate celulele
	somatotropin releasing hormone	*SRH*	*GH*		toate celulele
	foliculostimulant releasing hormone	*FRH*	*FSH*	estrogeni	maturare foliculară
	luteostimulant releasing hormone	*LRH*	*LH*	progesteron	ovar, uter, vagin
	prolactin inhibitor hormone	*PIH*	*ICSH* prolactitina	androgeni	celule *Leydig* glanda mamară
	melanotrop inhibitor hormone	*MIH*	*MSH*		melanocitele

texului la neaşteptatele situaţii de mediu. Etaloanele chimice ale hipotalamusului sînt înguste şi rigide, adaptarea sa făcîndu-se lent şi cu mari sacrificii. Istoria naturală a speciilor stă mărturie selecţiei pe care mediul a impus-o uneori prea brutal!

Deşi în ultimii ani cercetarea hipotalamusului aproape că a acaparat pe neurofiziologi, mai sînt încă multe necunoscute în acest îngust „podiş al ventriculului al III-lea". Aici sînt cantonate aproape toate „neuroendocrinostatele" vitale (*glicostat, oxistat, termostat* etc.). Toate

Scanned with OKEN Scanner

oscilaţiile metabolice fiziologice ca şi cele patologice din stările de şoc sînt „ritmate hipotalmic" [17, 18]. Termostatul poate fi reglat prin jocul intrahipotalamic al concentraţiilor de Na^+ şi Ca^{++} [92], iar centrii foamei şi saţietăţii par echipaţi cu receptori neurochimici specifici: α pentru centrul foamei şi β pentru centrul saţietăţii [40, 81].

Toate dispozitivele hipotalamice de control sînt intens perturbate în stările de şoc. Neuronii hipotalamici au aceeaşi suferinţă biochimică specifică şocului — electronoragie cu acumularea sarcinilor oxidante necompensate —, ca în întreaga celularitate a organismului [8]. De aceea o veritabilă „regenerare" a circuitelor hipotalamice se poate realiza prin administrarea de compuşi reducători [41].

În hipotalamus sînt înscrise ritmicităţile undelor de funcţionare ale sistemelor endocrine: ritmul circadian pentru corticosuprarenală, ritmul hebdomadar pentru progesteron, ritmul selenian pentru ovar, ritmul pluricircanian pentru sexoizi în general etc. Şocul contrariază toate aceste ritmuri, însă în mod special ritmul circadian al liniilor hormonale rapide (*ADH*, *ACTH*-cortizol, *STH*, *TSH*-T_3-T_4 etc.). O dovadă a legăturii de transformare realizată de hipotalamus între comenzile nervoase şi hormoni a fost ilustrată la om prin injectarea unei substanţe colinergice, care a fost recepţionată rapid la polul central diencefalic, fiind urmată de creşterea imediată a concentraţiilor *STH*-ului şi cortizonului în plasmă [123].

Pe lîngă hipotalamus, în relaţiile neuroendocrine intervin şi centrii supraiacenţi. Astfel:

(i) stimularea α-catecolaminică a structurilor neuronale centrencefalice a determinat, la babuini, creşterea concentraţiilor de *STH* şi scăderea celor din insulină, iar β-stimularea, scăderea *STH*-ului şi creşterea insulinei şi a *AGL* [102, 120];

(ii) stimularea hipocampului a inhibat eliberarea gonadotropilor, favorizînd creşterea *ACTH*-ului [116];

(iii) stimulări ale hipotalamusului anterior, a ariei preoptice septului şi complexului eminenţei medioarcuate au condus la creşterea secreţiei de *LH (ICSH)*, la 1/2 oră, şi de *FSH*, la 3 ore [121];

(iv) în şoc *ACHT*-ul este elaborat antehipofizar, ca răspuns la stimulii care ajung la hipotalamus, prin substanţa reticulată sau proiecţiile limbice; un efect stimulant pentru *ACTH* îl are şi epinefrina, care alterează întregul hipotalamus posterior [48];

(v) progesteronul deprimă hipotalamusul posterior, sistemul limbic şi neocortexul, pe cînd administrarea de testosteron, cortizol şi *DOCA* stimulează activitatea nespecifică a hipotalamusului şi a sistemului limbic [55, 65, 69, 123].

4.7.2 HIPOFIZA

Hipofiza anterioară poartă în ierarhia endocrină numele de „glandă dispecer". Ea reglează „glandele de eficienţă periferică", pe care le subordonează prin hormonii săi *tropi*. Interpretarea actuală a sistemului endocrin a stabilit însă relaţia de subordonare a hipofizei faţă de hipotalamus. Hipofiza a devenit la rîndul ei o *glandă-ţintă*, dirijată de polipeptidele trimise de hipotalamus, prin reţeaua portală periinfun-

Scanned with OKEN Scanner

dibulară sau, direct, prin tija pituitară (fig. 4.9).

Izolarea şi cunoaşterea structurii chimice glicoproteice a aproape tuturor substanţelor cu care hipotalamusul reglează întregul sistem endocrin a permis ca denumirea acestora să se schimbe din *relea-*

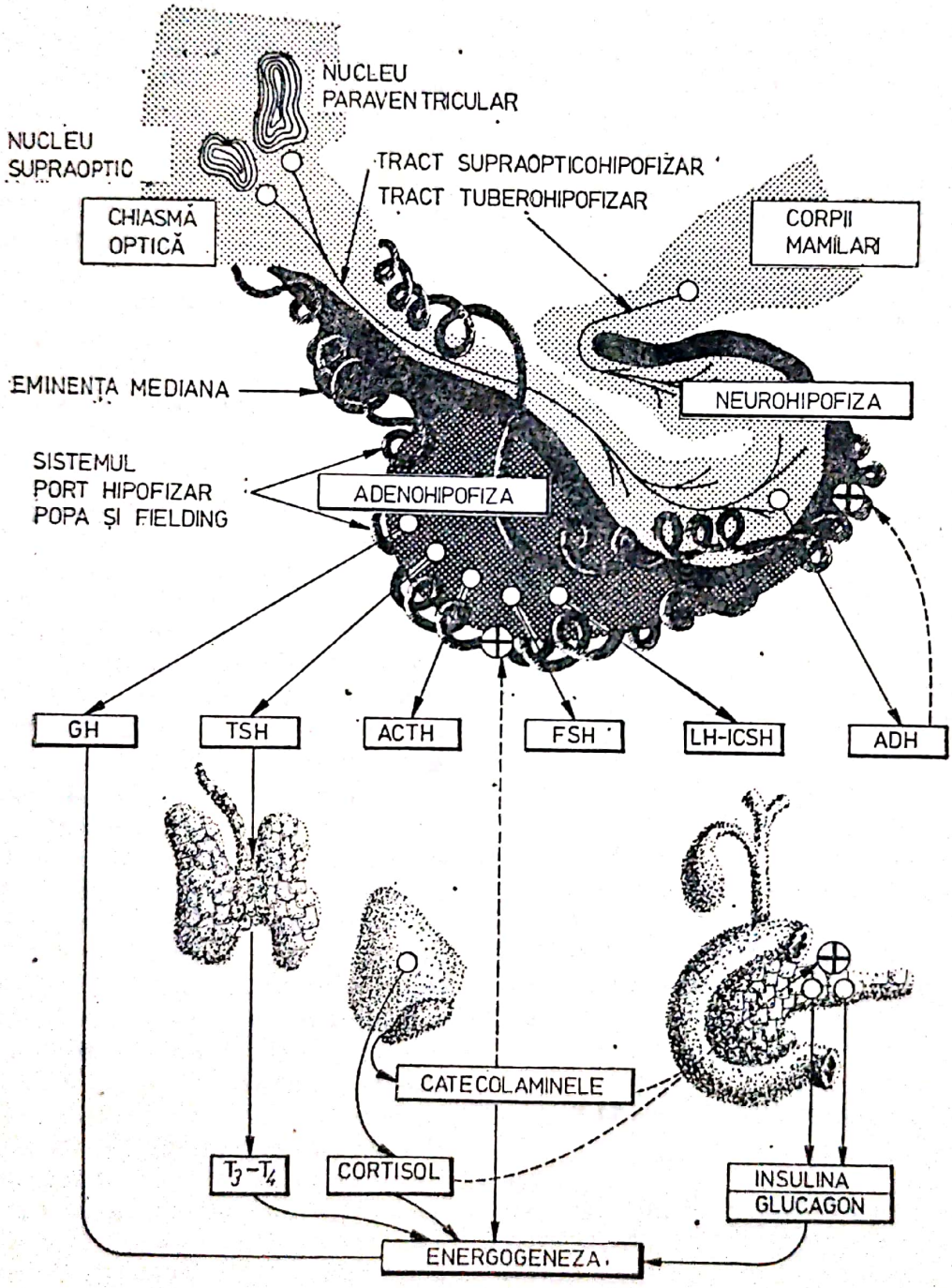


Fig. 4.9. Structurile adenoneurohipofizare şi tropii angajaţi în procesul de energogeneză. La acest eveniment celular complex (enerogeneză) participă şi catecolaminele şi hormonii pancreatici.

sing-factori în *releasing-hormoni*. Înconjurînd tija infundibulară, un şunt vascular conduce neuromesagerii hipotalamici şi induce în hipofiză sinteza şi eliberarea hormonilor tropi pentru glandele endocrine de releu ; acestea elaborează hormoni cu specificitate crescută, care sînt recepţionaţi de structurile tisulare efectoare.

Prin hipofiză se realizează un tranzit informaţional activ, schimbîndu-se suportul şi diversificîndu-se informaţia hipotalamică *(Milcu şi Ionescu)*.

De exemplu, *ACTH*-ul stimulează global sinteza pregnenolonului pentru toate cele trei linii sterolice suprarenaliene ; la periferie, acţiunea cortizolului este însă diferită de acţiunea aldosteronului sau a estradiolului.

Lobul posterior al hipofizei nu mai este considerat ca o structură endocrină în sine. El apare numai ca parte a unui sistem neurosecretor, care include nucleii supraoptic şi paraventricular, eminenţa mediană, tija şi mănunchiul de axoni hipotalamohipofizari. Lobul posterior al hipofizei este leagănul de sinteză, de depozitare şi de eliberare pentru *vasopresină (ADH)*, ale cărei roluri în stările de şoc sînt binecunoscute în prezent (vezi 4.8.3).

4.8 SISTEMELE HORMONALE ÎN ŞOC

Corelaţiile neuroendocrine au fost întotdeauna în atenţia chirurgilor, deoarece cel mai simplu gest operator se reflectă rapid în concentraţiile hormonale plasmatice şi urinare. La 4-6 ore de la o operaţie abdominală majoră, în plasmă cortizolul creşte de peste treizeci de ori, ca şi *STH*-ul, aldosteronul sau iodul plasmatic [67, 129]. Anxietatea şi imobilizarea bolnavului, anestezicele, stimularea filetelor neuronale şi a receptorilor prin manevrele operatorii, eliberarea de factori tisulari aminaţi (stimulanţi direcţi ai catecolaminelor), ca şi modificările volemice şi ionice sînt doar cîţiva dintre factorii declanşatori ai ripostei endocrine postoperatorii.

În toate stările de şoc răspunsul endocrin global conţine concentraţii mult crescute de *ACHT*, cortizol, *ADH*, *TSH*, *STH*, prolactină şi aldosteron, care se adaugă catecolaminelor şi angiotensinei. Se pare că hormonii gonadotropi *(FSH, LH-ICSH, LTH)* sînt pe de altă parte inhibaţi, iar insulina şi glucagonul au un comportament variabil şi încă controversat [46, 61, 87, 108].

Reacţia endocrină în şoc este explozivă, supraetajată, succesivă şi oscilantă. Este *explozivă* deoarece concentraţiile hormonale cresc repede şi ating cantităţi uriaşe, care scapă mecanismelor de autocontrol ; este *supraetajată* întrucît respectă reţelele ierarhiei endocrine, care sînt alertate longitudinal ; este *succesivă* deoarece liniile cele mai rapide (catecolaminele, *ADH*-ul şi *ACTH*-cortizolul) sînt urmate, la diferite intervale, de linii hormonale ceva mai lente (*TSH*-T_3-T_4 şi *DOCA*-aldosteron) sau şi mai lente (*STH*-ul şi sterolii anabolizanţi). În sfîrşit, reacţia endocrină în şoc este şi *oscilantă*, întrucît efectele ei periferice alternează în timp, între tonusul diferitelor linii hormonale, sau în intensitate, în cadrul aceleiaşi linii hormonale de eficienţă. Revărsarea hormonală marchează de fapt startul

Scanned with OKEN Scanner

sindromului reacţional al stării de şoc şi dirijează totalitatea evenimentelor circulatorii şi metabolice tratate în capitolele 5, 6, 7, 8 şi 9.

4.8.1 MECANISMELE DE ACŢIUNE HORMONALĂ

Hormonii „clasici" sînt structuri elaborate de ţesuturile glandulare endocrine, dar, în accepţiunea largă de mesager liber circulant — de purtător de informaţie —, pot fi considerate ca hormoni şi catecolaminele. Fiind mai strîns legate de transmisia efectorie la sinapsele neurotisulare adrenergice, acestea au fost prezentate în paragraful 4.2.2.

Hormonii mamiferelor fac parte din cele trei mari clase biochimice: steroizi, polipeptide şi amine. Celula endocrină eliberează hormonul direct în canalul informaţional-umoral comun; hormonul este captat fie de o largă populaţie celulară periferică (*STH*, T_3 şi T_4, insulină, catecolamine), fie de un număr foarte redus de celule (oxitocină, vasopresină, gonadotropi). Acest comportament presupune existenţa unor *receptori* celulari pentru hormoni, care pot fi „înţeleşi" la concentraţiile lor fiziologice mici de 10^{-7} pînă la 10^{-12}M [7, 12, 121]. În sînge, hormonii călătoresc încărcaţi pe proteine de transport specifice; *funcţia* lor constă în reglări metabolice, iar *efectul* lor, în intensitatea măsurabilă a fenomenului indus [35, 50, 123].

S-au propus ca sedii ale mecanismului hormonal de acţiune:

(i) membranele (hormonii ar acţiona pe receptorii membranari);

(ii) enzimele (hormonii ar fi modulatori alosterici);

(iii) genele acizilor nucleici (hormonii ar fi stimulatori operonali direcţi);

(iv) sistemele ionice oscilante sau micromoleculele (histamina, acetilcolina etc.), prin intermediul cărora s-ar realiza efectul hormonal.

De fapt, mecanismele sînt întotdeauna intricate: cortizolul poate acţiona pe o enzimă intramembranară, determinînd translaţii ionice, sau pe enzimele gluconeogenezei, dar şi pe *ARN*-polimerază etc. *(Iversen, Westphal).*

Mecanismul de acţiune hormonală; care în prezent adună cele mai multe argumente, pentru a se impune se pare definitiv, este cel al mesagerului secundar intracelular, rolul de mesager secundar revenind *AMP*-ului ciclic (3'5'-*AMP*) *(Drummond, Morel, Sutherland).*

Unirea hormonului (primul mesager) cu receptorul său specific activează *adenilciclaza*; aceasta modelează *AMP*-ul ciclic (al doilea mesager) dintr-un *ATP*. *AMP*-ciclic realizează apoi *efectul biologic* al hormonului iniţial (activează o enzimă, un operon etc.) (fig. 4.10).

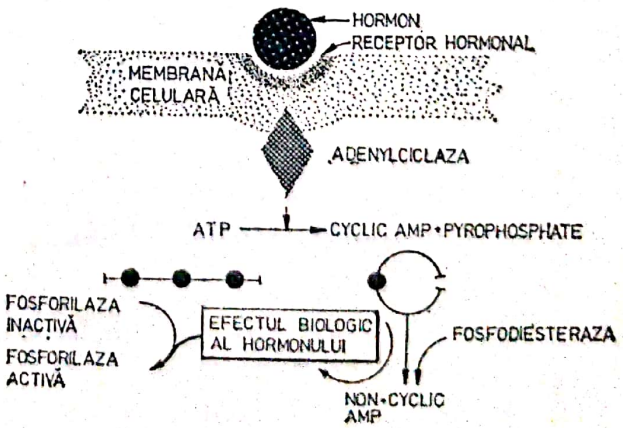


Fig. 4.10. În exemplul luat *AMP*-ciclic activează fosforilaza (astfel declanşează epinefrina glicogenoliza).

Este de înţeles de ce în stările de şoc, cînd deficitul în *ATP* devine sever, se instalează anarhia sistemelor hormonale de reglaj, prin degradarea monoadenilatului de releu.

Dovezile intervenţiei *AMP*-ului ciclic în mecanismul de acţiune hormonal sînt numeroase. Parathormonul şi prostaglandinele acţionează în ţesutul scheletal prin intermediul *AMP*-ciclic [26]. Adenilciclaza hepatocitară este stimulată de Ca^{++}, de epinefrină şi de glucagon [43]; *AMP*-ciclic constituie intermediatorul activităţii vasopresinei la tubii renali [9]. Extractul de hipotalamus de bou a stimulat *in vitro* formarea de *AMP*-ciclic în adenohipofiză. Aceeaşi stimuare s-a obţinut şi cu epinefrină şi prostaglandine [130, 28]. Hipoxia de şoc scade întotdeauna concentraţia hipotalamică de catecolamine şi de *AMP-ciclic* [39].

4.8.2 CIBERNETIZAREA STRUCTURILOR ENDOCRINE

În şoc, funcţia sistemului endocrin este refacerea constantelor mediului intern, ce sînt puternic zdruncinate. Majoritatea mecanismelor sale homeostatice sînt *feed-back*-uri negative; *feed-back*-urile pozitive acţionează mai rar, generînd sisteme oscilante care în stările de şoc devin sisteme deteriorante, de ambalare (de exemplu, cascada autocatalitică a coagulării, a glicolizei sau a glicogenolizei etc.).

Organizarea verticală a sistemului endocrin respectă o ierarhizare şi o complexitate gradată (fig. 4.11). Cel mai simplu sistem în care hormonul acţionează pe celulele specifice (variabila controlată reglînd direct eliberarea hormonului la glandă) operează în reglaje: insulină-glicemie, glucagon-glicemie, parathormon-calcemie, tirocalcitonină-calcemie, aldostern-natriemie. Aceste sisteme simple acţionează şi în absenţa unui control direct hipotalamic sau hipofizar, neascultînd de comanda endocrină centrală a sindromului reacţional al stării de şoc.

Un sistem mai complicat, prin intermediul unei substanţe reglante periferice, este acela pentru controlul secreţiei de aldosteron prin intervenţia angiotensinei (vezi 4.8.5).

Modelul tipic de organizare endocrină rapidă este controlul hipotalamic al secreţiei de *STH* sau de *ADH*. Caracteristice sînt prezenţa unei

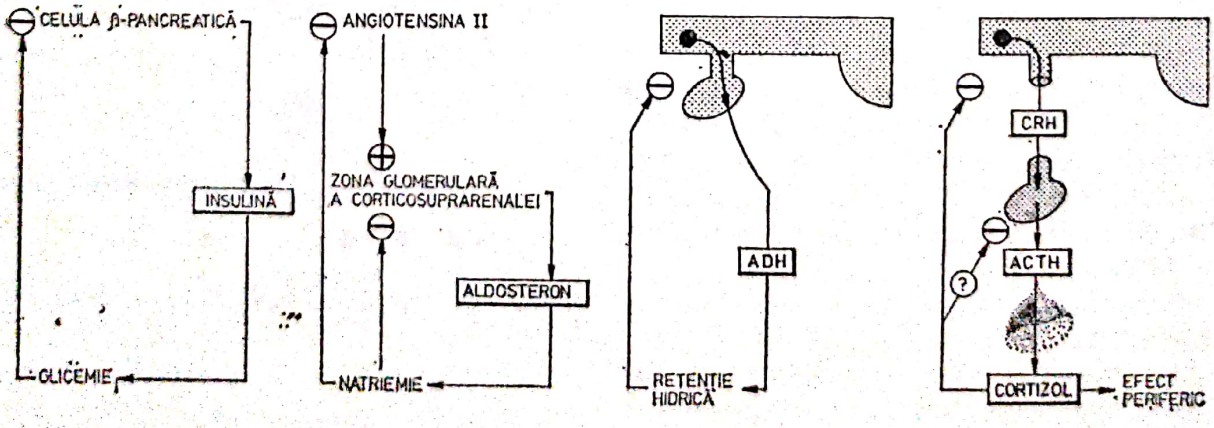


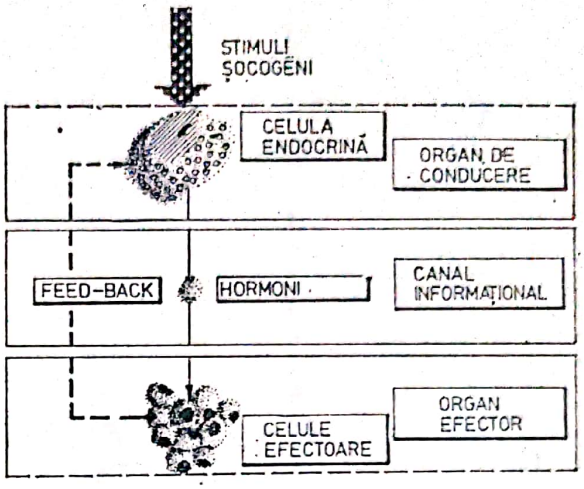
Fig. 4.11. Modelele fundamentale ale organizării „ierarhiei verticale" a liniilor hormonale.

singure glande extrahipotalmice şi realizarea legăturii inverse intrahipotalmice.

Unul din cele mai complexe modele endocrine sub raportul organizării pe verticală presupune intervenţia hipotalamusului şi a două structuri endocrine (liniile *CRF* → *ACTH* → cortizol; *TRF* → *TSH* → T_3 (T_4) şi *FRF* → *FSH* → hormoni sexoizi). Liniile hormonale rapide ce se constituie astfel au un registru sporit al efectelor periferice; acestea sînt limitele care pătrund adînc în intimitatea metabolismului *celulei de şoc*.

Sistemul endocrin dispune şi de o organizare orizontală, care poate fi ilustrată prin modul cum se efectuează controlul glicemiei sau al electroliţilor. Controlul presupune participarea unui mănunchi de hormoni antagonişti şi agonişti ce influenţează cel puţin două variabile (de exemplu, insulina şi glucagonul interferează simultan cu nivelurile glicemiei şi ale *AGL*) (vezi 8.3).

În economia organismului uman glandele endocrine şi hormonii sînt principalele mijloace prin care se realizează eficacitatea programului genetic [64]. Schema de funcţionare a glandelor endocrine este sintetizată în schema unităţii simplificate a *endocrinonului* [86] (fig. 4.12). O iniţiativă abstractă (informaţia) este materializată de subsistemele celularităţii organismului, efectul fiind solidarizarea lor funcţională *(Milcu şi Ionescu)*. Receptorii induc adevărata particularizare a efectelor periferice hormonale. Ei decodifică numai o anumită informaţie, pe care o captează din torentul umoral sistemic. De exemplu, hormonul de eficienţă poate interveni direct într-un lanţ metabolic (hormonii tiroidieni sînt consumaţi ca sistem redox) sau



Fg. 4.12. **Endocrinonul.**

acţionează pe catenele enzimatice prin intermediul *AMP*-ului ciclic.

Reţeaua endocrină are o mare elasticitate funcţională; perturbaţiile şocogene, depăşind pragul ei de adaptabilitate, provoacă însă deteriorarea sistemului. În şoc hipotalamusul poate folosi procedee pe care le utilizează uneori şi fiziologic: el poate emite un „jet" de informaţii endocrine, drenat preferenţial spre o singură glandă endocrină de execuţie, prin mecanismul de *shift monofazic (Ionescu)*. Este de fapt o creştere a debitului informaţional pe un canal, util la un moment dat, în detrimentul celorlalte, ignorate temporar. Acest macaz de program poate fi acţionat printr-un sistem de compensaţie, ca cel descris mai sus *(overlap phenomenon)*, sau printr-o hipertonie simultană şi autoîntreţinută a două sau mai multe linii hormonale *(escort phenomenon)* [64, 86]. În acest mod devine explicabilă hipertonia iniţială a *ADH*-ului şi hipertonia *ACTH*-cortizolului, însoţită de cea a *TSH*-T_3 (T_4) şi de „tăcerea" temporară pe linia gonadotropilor (fig. 4.13).

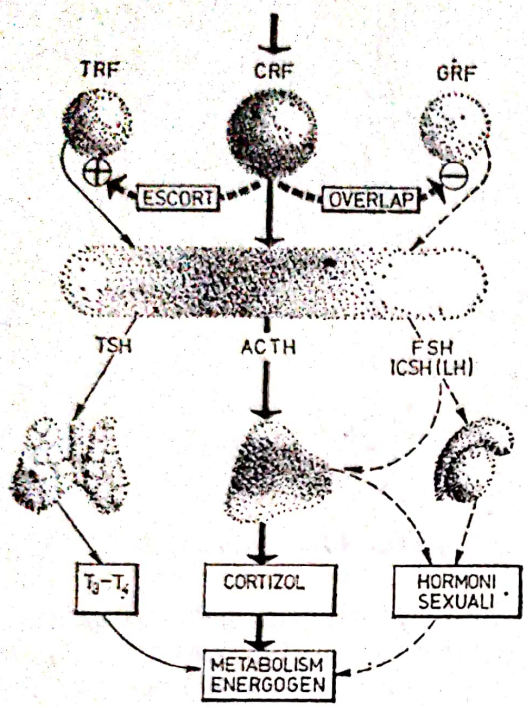


Fig. 4.13. Hipertonia liniei *ACTH*-cortizol este însoţită de o hiperfuncţie a liniei hormonilor tiroidieni şi de o inhibiţie a gonadotropilor.

4.8.3 HORMONII HIPOTALAMOHIPOFIZARI

ADH-ul (vasopresina). Debutul sindromului reacţional al şocului este marcat în hipotalamus prin scăderea granulelor de neurosecreţie în nucleii supraoptic şi paraventricular [3, 75]. Granulele reprezintă substratul *vasopresinei*, un octopeptid care, pe lîngă acţiunea de permeabilizare la apă a tubulocitilor renali distali, s-a dovedit a fi şi un foarte eficient activator al structurilor neuroendocrine. În stările de şoc acest hormon produce hipertonia funcţională a întregului spaţiu hipotalamic, a *SRAA* şi a răspîntiei mezencefalice, precum şi a adenohipofizei, a cortico şi medulosuprarenalei, avînd răsunet în întregul proces de activare a spaţiilor colinergice şi adrenergice (fig. 4.14).

Administrarea intravenoasă de vasopresină dublează cantitatea de *CRF* şi, respectiv, de *ACTH* şi cortizol [125]. *ADH*-ul este una din pîrghiile de execuţie ale osmostatului sistemic. Stimulul specific al eliberării de *ADH* este creşterea osmolarităţii, fenomen constant al stărilor avansate de şoc. Administrarea soluţiei hipertone de *NaCl*, în hipotalamusul anterior, declanşează polidipsie, excitînd direct osmoreceptorii *Verney* [6]. În stările de şoc creşterea osmolarităţii, prin decompensarea electroliţilor şi prin hiperaldosteronism, este lentă (se produce în cel puţin cîteva ore), astfel încît hipersecreţia iniţială de *ADH* trebuie înţeleasă ca rezultat direct al hipertoniei structurilor centrencefalice; retroacţiunea pozitivă a *ADH*-ului pe etajele neuroendocrine declanşează un fenomen tipic de ambalare *(runaway) (Yates).*

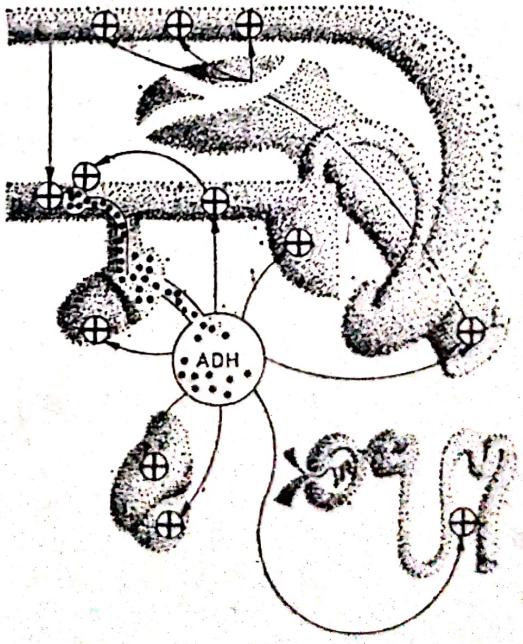


Fig. 4.14. Fenomenele autoîntreţinute *(feedback* pozitiv) prin hipersecreţia excesivă a *ADH*-ului, iniţiată de hipertonia hipotalamusului anterior.

Scanned with OKEN Scanner

ACTH-ul (corticotropina) pare eliberat de celulele hipofizare β_1 bazofile; el este un polipeptid (39 aminoacizi) cu greutate moleculară egală cu 3 500.

Orice stimul şocogen provoacă eliberarea formaţiunilor reticulolimbice de sub controlul cortexului cerebral; este generată o hiperfuncţie a centrilor tuberoinfundibulari hipotalamici, unde, prin neurosecreţie, se produce în exces un polipeptid *(CRF)* care ajunge, prin reţeaua portală, la celulele hipofizare bazofile formatoare de *ACTH*. *ACTH*-ul are un timp de înjumătăţire plasmatic de 5-10 minute şi este captat selectiv de suprarenale şi de rinichi; el stimulează preferenţial sinteza liniei sterolice a glucocorticoizilor. Servomecanismul liniei de eficienţă glucocorticoidă este întreţinut, în condiţii fiziologice, de acţiunea hipotalamică directă inhibitorie a cortizolului, a cărei eficacitate dispare în şoc, hipotalamusul fiind hiperactivat (fig. 4.15).

STH-ul, la primate, scade iniţial în stările de şoc, probabil printr-o inhibiţie centrală indusă de hiperglicemia catecolaminică. Dealtfel catecolaminele inhibă şi direct eliberarea hipotalamohipofizară de *SRF-STH* [25, 120)]. Fenomenul poate fi interpretat şi ca un efect de macaz *(shift)* al *releasing*-factorilor [64], în primele etape de şoc fiind favorizate liniile hormonale rapid energogene. În undele anabolice ale etapelor de ieşire din starea de şoc, acelaşi sistem de macaz va comuta stimularea hipotalamică pe canalul *SRF-STH*.

Gonadotropii (FSH, LH-ICSH, LTH) sînt eliberaţi de adenohipofiză sub controlul *releasing*-factorilor respectivi, comandaţi mai ales de mecanismele colinergice. În stările de şoc sistemul adrenergic face să acţioneze acelaşi efect de *macaz*, liniile gonadotrope fiind ocolite.

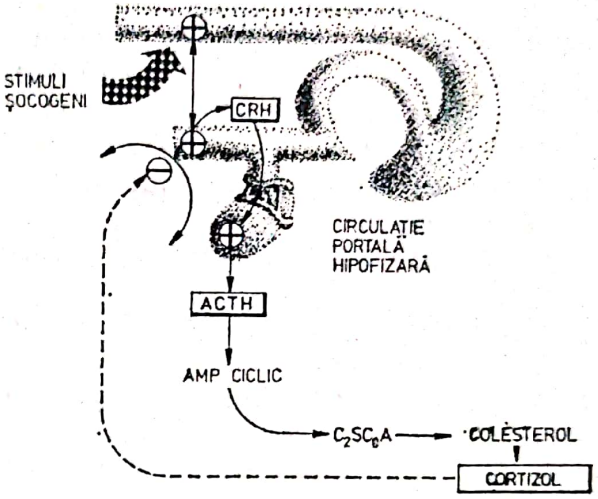


Fig. 4.15. Sinteza crescută de cortizol stimulată de hipertonia întregului ax de reglaj nu mai poate fi stopată, deoarece *feed-back*-ul negativ al cortizolului nu **mai este eficient; centrii hipotalamici ascultă în şoc de stimulii neuronali supraiacenţi,** mult mai puternici.

Deşi aproape toate amănuntele moderne privind funcţionarea sistemelor neuroendocrine limbice şi hipotalamohipofizare au fost culese prin cercetarea gonadotropilor şi a sterolilor sexoizi, aceste linii sînt pe al doilea plan în stările de şoc; sarcinile lor sînt convertite pentru a ajuta la salvarea şi menţierea în primul rînd a individului ca întreg. De aceea sterolii sexoizi (gonadosuprarenalieni) acţionează sinergic, în primele faze de şoc, cu glucocorticoizii; după ieşirea din etapele critice de şoc, rolul ca şi concentraţiile lor vor spori, recăpătînd efecte dominant anabolizante.

Scanned with OKEN Scanner

4.8.4 HORMONII TIROIDIENI ŞI PANCREATICI

Hipertonia hipotalamohipofizară a liniei *CRF→ACTH* include, printr-un efect de *escort*, şi hipersecreţia axului *TRF → TSH → T_3(T_4)* (fig. 4.16). Frigul stimulează axul tireotrop, accentuînd hipercatabolismul iniţial al stărilor de şoc. *Tiroxina (T_4)* şi *triiodtironina (T_3)* stimulează direct buclele catenei de oxidare, în care pot fi chiar consumate ca sisteme redox.

Avînd precursori comuni, T_4 şi T_3 stimulează sinteza catecolaminelor (vezi 8.3.6). Postoperator, T_4 creşte rapid în plasmă, prin eliberarea imediată din combinaţia sa cu proteina transportoare. Labilizarea de urgenţă a depozitelor plasmatice hormonale este un mecanism de hiperconcentrare a fracţiunii libere active, valabil şi pentru steroli.

Insulina este sintetizată în celulele β-pancreatice; membrana granulelor de insulină fuzionează cu membrana celulară, granulele fiind evacuate în sînge prin *emiocytoză*

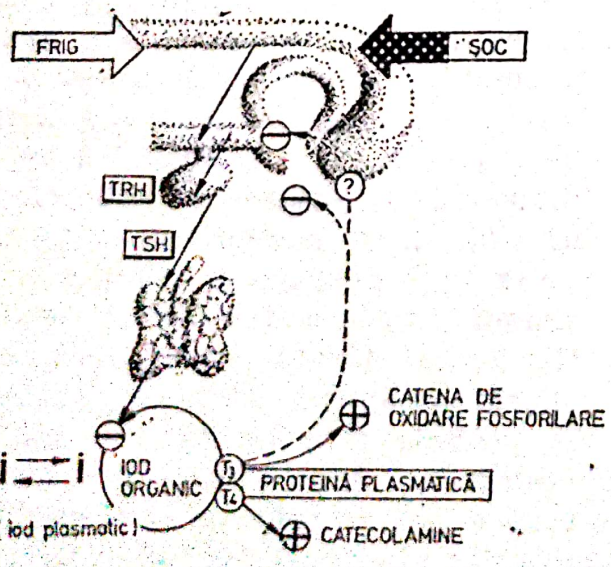


Fig. 4.16. Stimularea în stările de şoc a sistemului hormonal tiroidian.

[7, 123]. Prezenţa glucozei în sînge depolarizează celulele β-pancreatice declanşînd eliberarea insulinei, efect blocat de epinefrină [38]. Insulina se pare că stimulează însăşi sinteza *de novo* a hexokinazei [100].

Hiperglicemia imediată a stărilor de şoc a condus la apariţia termenului de *diabet traumatic* [67]. În chirurgia abdominală se ştie că apare constant o creştere plasmatică a glucozei şi a *AGL*; hiperglicemia pare că se datoreşte creşterii cortizolemiei (cu care este paralelă) şi nu hipercatecolaminemiei, iar acumularea *AGL* urmează hiperglicemiei [29].

Rămîne şi în prezent ca reală hiperglicemia rapidă, însoţitoare a şocului încă de la debutul său. Ea este cel mai probabil consecinţa hipercortizolemiei şi acţiunii epinefrinei, care, prin veriga *AMP*-ului ciclic sau a calciului pentru miofibrile, activează fosforilaza [44, 47]. Dar ceea ce s-a dovedit ca neadevărată, cel puţin pentru primate, este creşterea concentraţiei de insulină plasmatică. Dimpotrivă, în şoc are loc o scădere imediată a insulinei plasmatice (poate prin accentuarea legării ei de albumină şi/sau prin inhibiţia eliberării de insulină la celulele pancreatice) [25, 90]. Aşa se explică şi hiperglicemia prelungită, ca şi scăderea toleranţei la glucoză, fenomene clasice ale stărilor de şoc *(Halmagyi)*.

Glucagonul pare a fi în şoc un moderator hemodinamic favorabil, deoarece creşte *DC* şi scade *PA* prin reducerea rezistenţei periferice [20]. Acţiunea sa metabolică se asociază efectelor epinefrinei şi cortizolului pentru creşterea aprovizionării cu piruvat a mitocondriei [1].

Scanned with OKEN Scanner

4.8.5 HORMONII STEROIZI

Suprarenalele sînt glande simetrice cu un miez roşu-brun, de 1-2 g (medulara), şi o manta gălbuie tristratificată de 4-5 g (corticala). Suprarenalele au o reţea vasculară densă, ţesută sinusoidal. Aportul sanguin bogat din segmentele aortic, diafragmatic şi juxtarenal, ca şi hipertonia splanhnică (la care este supus şi intestinul) sînt esenţialele „avantaje anatomice" ale funcţiunii acestei glande. Ca şi hipofiza, suprarenala are o irigaţie preferenţială: la o hemoragie de 40% din masa sanguină circulantă, în timp ce perfuzia scade sub 50% în stomac, rinichi, piele şi muşchi, în corticosuprarenală creşte la valoarea de 108% [83]. În plus, se ştie de mult că la suprarenală cortexul este foarte rezistent la hipoxie; el pretinde însă o perfuzie adecvată volemic, care se poate realiza şi cu o modestă cantitate de substituenţi, dintre cei mai simpli, deoarece irigaţia corticosuprarenalei va fi întotdeauna preferată.

Toţi hormonii steroizi sînt derivaţi finali ai inelului ciclopentanperhidrofenantrenic şi ai compusului său metilat. Steroizii C-21 conţin gluco şi mineralocorticoizi, iar C-18 (cu inelul *A* aromatizat) estrogenii. Sinteza sterolică în cortexul suprarenalian este condusă de *ACTH* (fig. 4.17). În condiţii normale, ca şi în şoc, *ACTH*-ul acţionează rapid (sub 30-40 minute), prin intermediul *AMP*-ciclic, care activează conversiunea colesterolului în pregnenolon. De fapt *AMP*-ciclic stimulează calea pentozelor, furnizorul de $NADPH_2$ necesar hidrogenărilor. Nucleotidul catabolic $NADH_2$ (forma redusă) favorizează sinteza de 17-hidroxicorticosteroizi, iar *NAD*

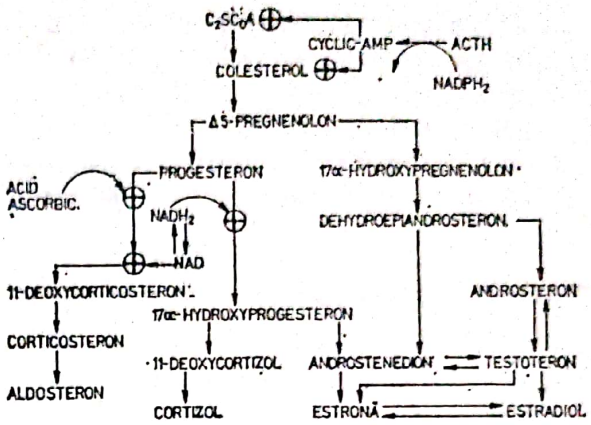


Fig. 4.17. Sinteza hormonilor steroizi.

(forma oxidată), pe aceea a 17-dezoxicorticosteroizilor. Acidul ascorbic oxidează $NADH_2$ (scăzînd producţia de 17-hidroxicorticoizi) pentru a reduce *NADP* în $NADPH_2$ (care va acţiona în favoarea 17-dezoxicorticoizilor) [70]. Această acţiune este de mare folos în stările de şoc, cînd $NADH_2$ se acumulează şi antrenează un *feed-back* pozitiv deteriorant, catabolic pe linia 17-hidroxi. Oxidarea $NADH_2$-ului echivalează cu o reanimare metabolică a proceselor energogene celulare.

Dintre toţi sterolii eliberaţi în urma stimulării *ACTH*-ului, numai *cortizolul* are rolul de a închide *feed-back*-ul negativ. Cortizolul plasmatic este reglat prin acest *glucocorticostat*, pînă cînd situaţiile şocogene induc creşterea eliberării de *ACTH, independentă de concentraţia cortizolului circulant* [98]. La traumatizaţi, după 4 ore, nivelul cortizolului plasmatic este mult crescut, fără a mai respecta ritmicitatea sa circadiană [71].

În corticala tristratificată sînt sintetizaţi peste 50 de steroizi diferiţi: dintre aceştia numai cîţiva sînt activi sistemic [42, 66, 99, 121].

Glucocorticoizii (17-hidroxi) includ *cortizolul* (15-20 mg producţie

Scanned with OKEN Scanner

zilnică) şi corticosterona (2-5 mg producţie zilnică). *În şoc* (pînă la niveluri ale *PA* de 35-30 mm Hg) *se eliberează 10 mg cortizol pe oră; această producţie excesivă începe la 3-4 ore de la debutul stării de şoc.*

Mineralocorticoizii (17-dexozi) includ *aldosteronul* (75-125 g producţie zilnică) şi 11-dezoxicorticosterona.

Androgenii (17-ceto) sînt 75% reprezentaţi de dehidroepiandrosteron (25-30 mg producţie zilnică).

Cortizolul constituie 80% din totalul de 17-hidroxicorticosteroizi. Plasmatic, el este legat în special de α_2-globulină *(transcortină)*, sursă rapidă de hormon circulant [12, 35]. Două ore este timpul de înjumătăţire a cortizolului plasmatic. Pentru cortizol sînt posibile toate mecanismele de acţiune hormonală discutate, dintre care trebuie remarcată inserţia directă pe *ARN*-polimerază sau stabilizarea *ARN*-microzomal. Cortizolul tritiat este reţinut în toate ţesuturile cu un plus de concentrare în structurile neuronale [118]. Efectele *fiziologice* ale cortizolului sînt ilustrate în figura 4.18. Dintre efectele farmacologice mai importante sînt cele obţinute prin inserţie metabolică directă:

(i) accelerarea trecerii fosfatului anorganic în *ATP*;

(ii) dirijarea pasajului aminoacizilor în neoglucogeneză;

(iii) scăderea acidozei lactice, care se opune efectelor glicolitice şi lipolitice ale epinefrinei;

(iv) deplasarea spre dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei;

(v) stabilizarea membranei capilare şi, în general, a întregului sistem membranar cu conţinutul său enzimatic.

Aldosteronul este unul dintre hormonii vitali cu un comportament bine studiat în şoc [91]. Deficitul său produce pierderi sodice şi volemice cu scăderea *VSCE*, iar excesul, reţenţie sodată, creşterea volemiei şi hipertensiune. De la o producţie de 100-200 µg pe zi, scăderea osmolarităţii ridică sinteza hormonală la 1 000 µg pe zi; în plasmă circulă legat de albumină şi foarte puţin şi de transcortină. S-a remarcat mai demult că hipersecreţia de aldosteron se însoţeşte de creşterea concentraţiei de renină şi de scăderea norepinefrinei şi a sodiului în plasmă, în cortexul renal şi în pereţii vasculari; sporirea activităţii *G-6-PDH* în glomerulara suprarenalei oferă un test enzimatic al hiperproducţiei de aldosteron [59]. Secreţia de aldosteron se pare că nu depinde de hipofiză şi nici de *adrenoglomerulocorticotropina epifizară (Farell)*; se ştie în schimb că atît *epifiza*, cît şi *organul subcomisural* sînt structuri cu o intervenţie particulară în sistemul de reglare a volemiei şi electrolitemiei.

În ceea ce priveşte aldosteronul, el rămîne ca cel mai important *pace-maker* al concentraţiilor plasmatice de Na^+ şi K^+. În prezent se admit două sisteme de stimulare şi de control a sintezei şi eliberării aldesteronului]91[:

Sistemul proximal al conversiei în zona glomerulară a colesterolului la pregnenolon (fig. 4.19); stimularea este realizată de: *ACTH* (în doze de 10 ori mai mari decît concentraţiile fiziologice, *astfel încît acest sistem poate fi considerat*

Scanned with OKEN Scanner

eficient numai pentru stările de şoc), ionii de amoniu, rubidiu, cesiu, *AMP*-ul ciclic, serotonina şi mai ales angiotensina II. Sistemul proximal, nespecific, este condus îndeosebi de *angiotensina II,* a cărei

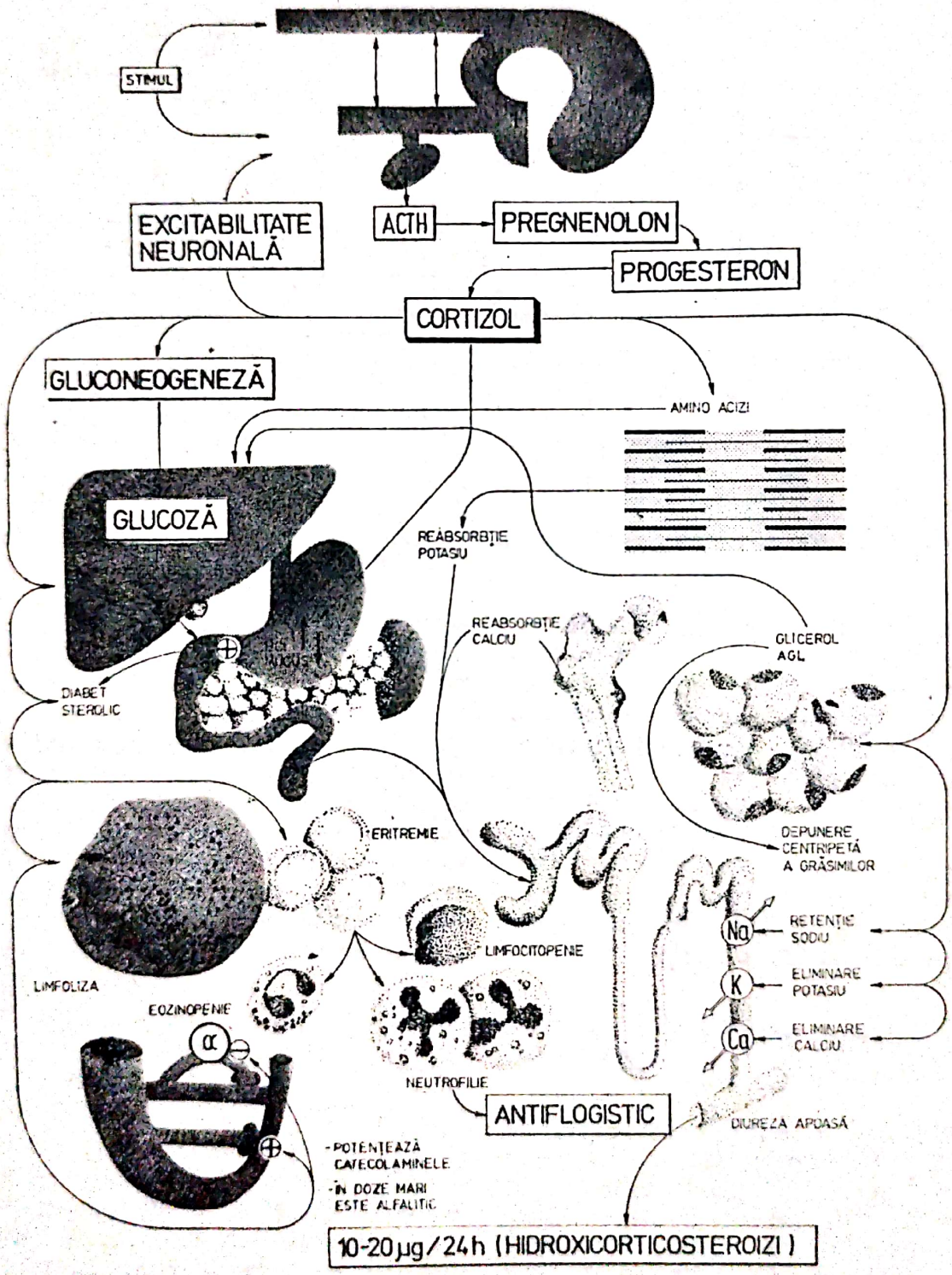


Fig. 4.18. Rolurile cortizolului.

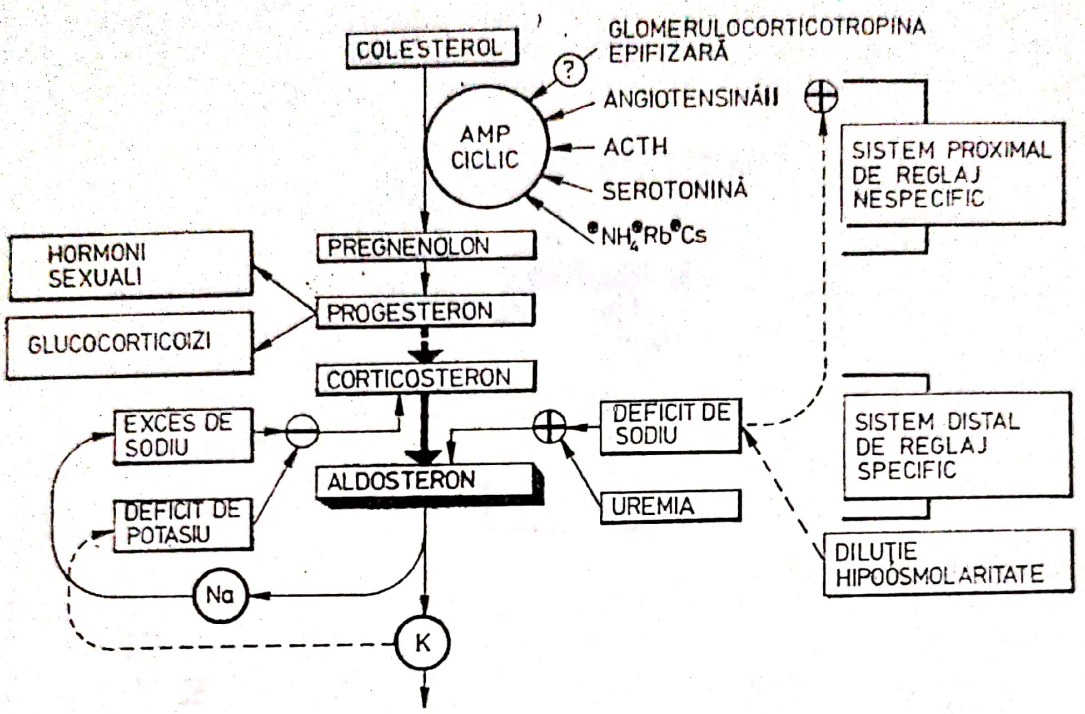


Fig. 4.19. În şoc sistemul distal de reglare a sintezei de aldosteron este stimulat prin diluţia provocată de excesul de *ADH*.

hiperproducţie o poate stimula pe aceea de aldosteron, nu însă în prezenţa hipersodemiei sau hipopotasemiei, deoarece acestea formează stimuli mult mai puternici ai sistemului distal *(Müller)*.

Sistemul distal reglează linia hotărîtoare : progesteron-dezoxicorticosteronă-aldosteron ; el reprezintă o buclă de *feed-back* chimic, foarte simlpă, care deţine etapele-cheie ale sintezei aldosteronului.

4.8.6 RENINA ŞI ERITROPOIETINA

Renina este o enzimă elaborată de celulele apratului juxtaglomerular renal ; ea rupe din α_2-globulinele plasmatice fragmente decapeptidice — *angiotensina I* — care este apoi convertită într-un octopeptid *(angiotensina II)* de alte enzime plasmatice sau tisulare. Angiotensina II este cel mai puternic vasoconstrictor cunoscut, efectele ei hemodinamice generale fiind ilustrate în figura 4.20. Renina este eliberată mai ales în „rinichiul de şoc", intrînd în numeroase circuite de control umoral. Organ de rezonanţă al *hipoxiei,* rinichiul eliberează mai multe feluri de granule secretorii în aparatul juxtaglomerular. *Gallagher* afirmă că aceste granule sînt precursoare ale *eritropoietinei, care* accelerează linia roşie a hematopoezei. Eritropoietina este de fapt „hormonul" plasmatic activ ; ea este produsă în urma acţiunii unui „factor renal eritropoietinic" tot pe o α_2-globulină plasmatică, ca şi angiotensina I [51]. Creşterea eritronului va putea transporta la ţesuturi (inclusiv la aparatul juxtaglomerular), chiar în condiţii hipoxice,

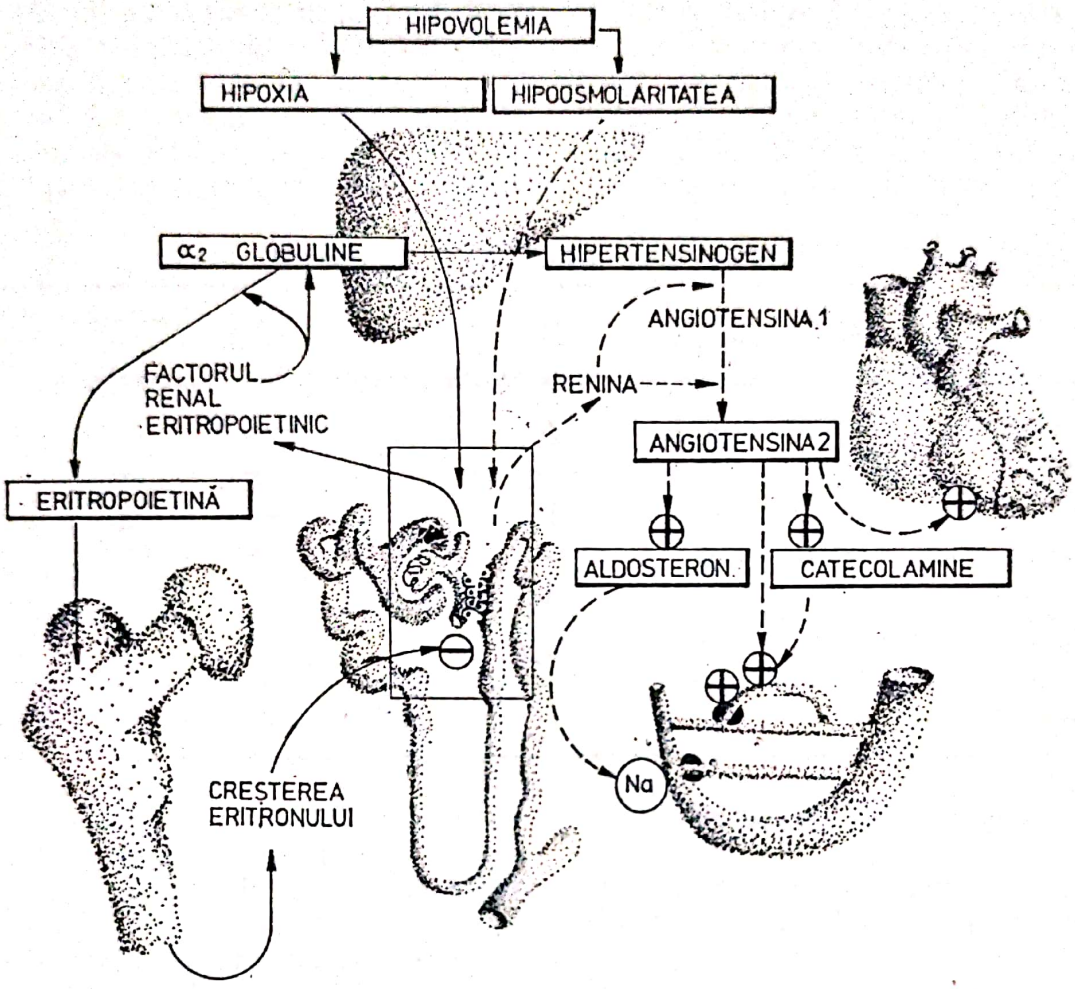


Fig. 4.20. Eliberarea şi rolurile angiotensinei şi eritropoietinei.

o cantitate suficientă de oxigen, închizînd astfel *feed-back*-ul chimic. În cîteva săptămîni eritropoietina produsă de rinichiul hipoxic poate reface eritronul. În acelaşi timp splina se pare că încetează să mai secrete „hormonul" cu care cenzurează citodiabaza, putînd astfel să treacă în circulaţie, în momentele de mare nevoie ale şocului, şi forme eritrocitare incomplete (reticulocite etc.) *(Finch)*.

Goormaghtigh presupune că granulele aparatului juxtaglomerular (sau, eventual, un alt tip de granule) conţin şi *renina*, a cărei eliberare este declanşată mai ales de scăderea natriemiei ; renina va accentua apoi sinteza aldosteronului, între timp stimulată şi direct de hiponatriemie.

4.9 REGLAJE HORMONALE COMPLEXE

Hormonii mai multor linii se asociază agonist sau antagonist pentru reglajul funcţiunilor principale ale organismului. Un exemplu sugestiv este suita hormonală care dirijează sexualizarea şi perpetuarea speciei.

În stările de şoc capătă însă importanţă aglomerarea acţiunilor hormonale pentru susţinerea vieţii individului (reodinamica sanguină, hemostaza, volemia şi electrolitemia, dar mai ales energogeneza).

[14]. În şoc, excesul hormonilor tirodieni (T_3-T_4) inhibă activatorii plasminogenului şi stimulează inhibitorii acestuia; în acest mod pericolul apariţiei *CID* în stările de şoc este încă o dată crescut (vezi 7.4).

Tabel 4.3 EFECTELE HEMODINAMICE ALE UNOR HORMONI

	Ritm cardiac	Forţa cardiacă	Debit cardiac	*PA*	Tonus arteriolar	Osmolaritate	Volum sanguin circulant
Norepinefrină	—	+++	±	++++	+++	—	— —
Epinefrină	+++	++++	++	+	±	—	—
Cortizol	±	+	+	+	— —	+	+
Aldosteron	±	±	+	++	+	++	++
Angiotensină	±	±	±	++++	+++	+	+
T_3—T_4	+++	+	+++	+	—	—	++
ADH	±	±	+	+	—	—	+++
Glucagon	±	±	+	—	— —	+	+

4.9.1 REODINAMICA SANGUINĂ

Efectele hormonale asupra hemodinamicii sînt sintetizate în tabelul 4.3.

Pe sistemul coagulolitic acţionează un grupaj de hormoni estrogeni şi tiroidieni. Efectele feminizante ale estrogenilor sînt numai o parte din rolurile lor; metabolismul, electroliţii şi hemostaza sînt celelalte funcţii aproape la fel de importante.

Estrogenii controlează indirect coagulostatul, acţionînd asupra substanţei fundamentale a pereţilor capilari (şi din vecinătate), în care cresc sinteza de mucopolizaharide acide; în acest fel se redă ţesutului starea de gel care asigură etanşeitatea normală. Efectul antihemoragic al preparatelor estrogenice este binecunoscut.

Tiroida pare să joace un rol important în mecanismul fibrinolizei

4.9.2 VOLEMIA ŞI ELECTROLITEMIA. OSMOSTATUL PORTAL

Hormonii influenţează direct *turnover*-ul hidroelectrolitic prin intermediul unor structuri efectoare sau, indirect, prin efecte metabolice. Acţiunea hormonilor cu rol în balanţa hidroelectrolitică este rezumată în tabelul 4.4.

Balanţa hidroelectrolitică poate fi infleunţată prin:

(i) creşterea reabsorbţiei hidrice (*ADH*);

(ii) antagonizarea transportului ionic transtubular (aldosteronul);

(iii) antagonizarea aldosteronului (progesteronul);

(iv) inhibarea procesului de stimulare patologică a aldosteronului (glucocorticoizii);

(v) catabolizarea tisulară (T_3-T_4 şi majoritatea sterolilor).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 4.4 HORMONII, APA ŞI ELECTROLIŢII

	Na	K	Cl	Volum plasmatic	Filtrare renală	Diureză	Edem celular	Edem extracelular
STH	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
ADH	—	—	—	↑	—	↓↓↓	↑	↑↑
Aldosteron	↑↑↑	↓↓	↑	↑↑	—	↓↓	↑↑	↑↑
Cortizol	↑	↓	↑	↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑
Progesteron	↓	↑	↓	↓	↑	↑	—	—
T_3—T_4	↓	↓	↓	↓	↑↑	↑↑	↓	↓
Estrogeni	↑↑	—	—	↑	—	↓	↑	↑
Androgeni	↑	↓	↑	↑	↑	—	↑	—
Angiotensină	↑	↓	—	↑	↓	↓	—	—

Soluţia apoasă este indispensabilă reacţiilor chimice metabolice. Cantitatea de substanţe dizolvate şi volumul solventului sînt monitorizate de receptori diferiţi : osmoreceptorii pentru concentraţia solvantului (fig. 4.21). În sistemul *osmostat* şi *volumostat*, pe lîngă osmoreceptorii *Verney*, intervin volumreceptorii atriali, *ADH*-ul, aldosteronul, rinichiul, hormonul natriuretic (ipotetic) şi osmoreceptorii portali.

Rolul osmoreceptorilor portali este de mult bănuit. Sîngele portal cunoaşte o homeostazie specifică, iar osmoreceptorii săi au prioritate faţă de cei hipotalamici, acţionînd sub 20 minute, deci înainte ca osmolaritatea sistemică să sufere (după 20-30 minute). *Barajul portal din şoc conduce la creşterea osmolarităţii fluidului stagnant, efectul fiind instalarea unei stări de antidiureză.* Administrarea enterală de soluţii hipotone poate dializa electroliţii intraportali, iar scăderea osmolarităţii porthepatice poate debloca diureza (fig. 4.22).

4.9.3 METABOLISMUL

Hormonii sînt semnalele chimice ale adaptării metabolice la perturbaţiile instalate cronic sau acut [85, 119].

Ei acţionează pe catenele enzimatice „strategice", modificînd ritmul şi intensitatea acestora, ca şi direcţiile căilor metabolice (vezi 8 şi 9). În şoc, sistemele metabolice cuplate care suferă prima reglare metabolică complexă sînt : glicogenoliza şi glicoliza (stimulate), glicogenosinteza (inhibată) şi gluconeogeneza (stimulată) (fig. 4.23).

4.10 DISFUNCŢIILE HORMONALE ACUTE

Rolul hormonilor constă în reglarea homeostazei ansamblului. Circulaţia fluidelor şi integritatea structurilor metabolice sînt principalele lor sarcini. De aceea orice exces sau deficit al acestor mesageri chimici poate antrena *perturbaţii homeostazice pînă la intensitatea*

Scanned with OKEN Scanner

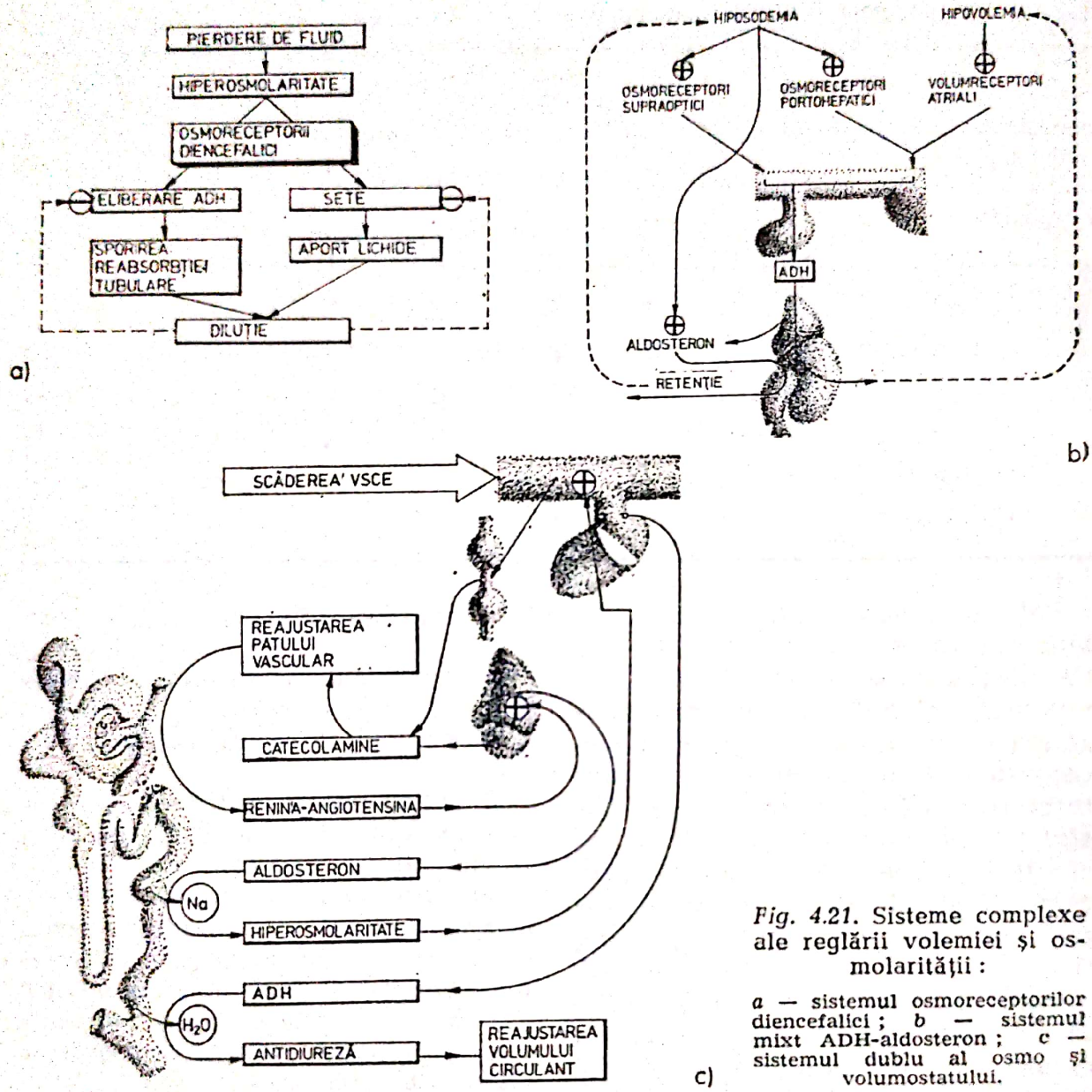


Fig. 4.21. Sisteme complexe ale reglării volemiei şi osmolarităţii :

a — sistemul osmoreceptorilor diencefalici ; *b* — sistemul mixt ADH-aldosteron ; *c* — sistemul dublu al osmo şi volumostatului.

fenomenelor specifice unei stări de şoc. Sînt adevărate *urgenţe endocrinologice* [110], cunoscute şi sub denumirile de *crize, come, insuficienţe* sau *hiperfuncţii acute (Ionescu).* Enumerarea **disfuncţiilor hormonale acute*** va respecta următoarea clasificare :

Stări de şoc prin deficit hormonal:

(i) panhipopituitarismul acut (coma hipofizară) ;

(ii) hipotiroida acută (coma mixedematoasă) ;

(iii) coma hipoinsulinică (diabetică) ;

(iv) insuficienţa suprarenală acută (criza addisoniană) ;

(v) hipoaldosteronismul (tumori distructive ale suprarenalei) ;

* Starea de şoc este numai o posibilitate evolutivă de mare intensitate a acestor discrinii acute.

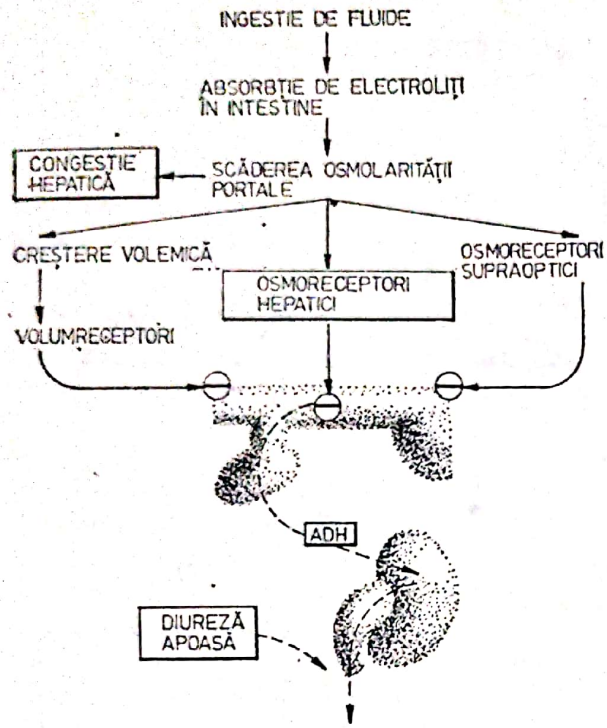


Fig. 4.22. Intervenţia directă a osmoreceptorilor portali pentru inhibiţia producerii de *ADH* şi provocarea unei diureze apoase.

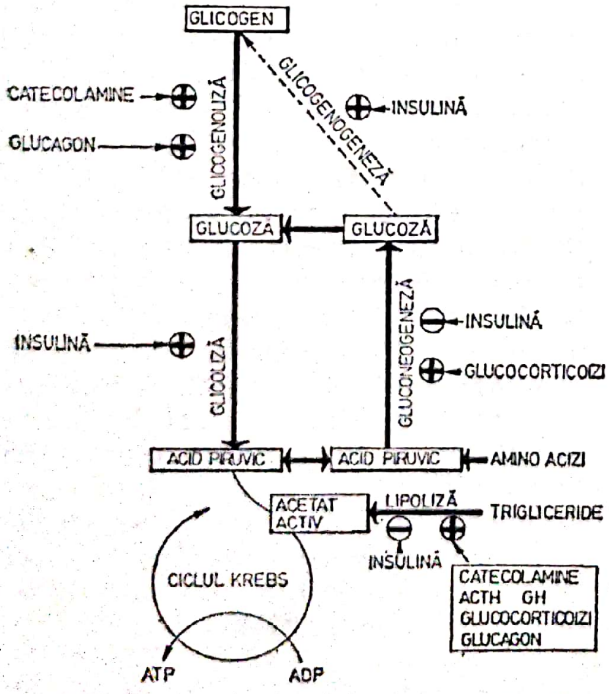


Fig. 4.23. Principalele catene enzimatice stimulate în stările de şoc de liniile hormonale hiperactive.

(vi) hipoparatiroidismul acut (tetania).

Stări de şoc prin exces hormonal :

(i) criza tireotoxică ;

(ii) criza timotoxică (miastenică) (vezi 4.11.2) ;

(iii) hiperaparatiroidismul ;

(iv) coma hiperinsulinică (insulinomul) ;

(v) hiperplaziile insulare pancreatice (afară de insulinom) ;

(vi) feocromocitomul ;

(vii) hiperaldosteronismul primar (tumori secretante ale suprarenalei) ;

(viii) carcinoidul (argentafinomul).

4.10.1 STĂRI DE ŞOC PRIN DEFICIT HORMONAL

Panhipopituitarismul — sindrom descris de *Simmonds* — este un deficit global al tropilor hipofizari care se manifestă periferic prin multiple insuficienţe secundare ale glandelor-ţintă (fig. 4.24). Dar elementele clinice dominante în stările de *insuficienţă acută hipofizară* sînt generate de deficitul axei *ACTH*-cortizol, care conduce la scăderea brutală a *VSCE* şi pericliteză perfuzia tisulară. După ablaţia terapeutică a hipofizei, *DC* se reduce rapid cu 25% ; în 3-4 zile apar semnele de insuficienţă corticosuprarenală, iar poliuria şi hipotiroidismul se instalează în patru săptămîni. Cauzele principale care determină instalarea brutală a insuficienţei hipofizare globale sînt :

(i) infarctarea glandei în traumatismele cranioencefalice (fracturi ale bazei craniului) ;

(ii) hemoragiile intratumorale (apoplexia pituitară) ;

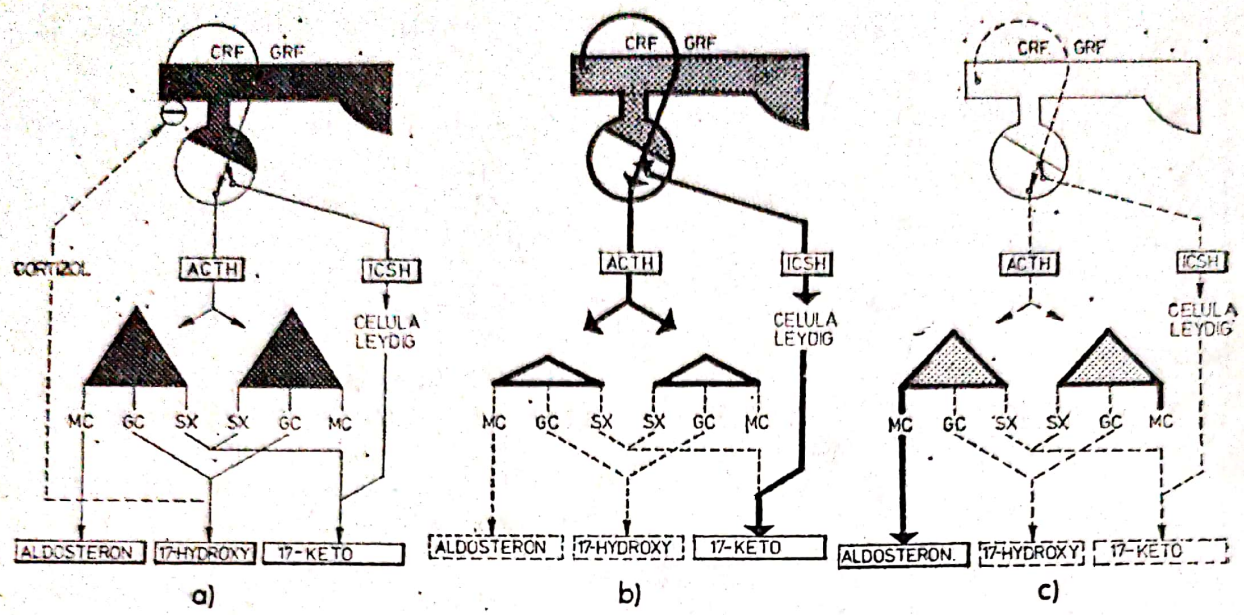


Fig. 4.24 :

a — situaţia normală. Producţie fiziologică de hormoni mineralocorticoizi *(MC)*, glicocorticoizi *(GC)* şi sexoizi *(SX)* în corticosuprarenală ; *b* — insuficienţă corticosuprarenală : *ACTH*-ul se secretă în exces, deoarece deficitul de cortizol nu poate închide *feed-back*-ul negativ : excreţia de 17-cetosteroizi este asigurată de glandele sexuale ; *c* — insuficienţă hipofizară ; hormonii tropi hipofizari sînt în deficit global şi numai secreţia de aldosteron este posibilă în glomerulară.

(iii) necroza pituitară *postpartum* (sindromul *Sheehan*), datorită unui vasospasm prelungit în plasma vasculară periinfundibulară sau unui fenomen *CID* localizat în adenohipofiză ;

(iv) cauzele subacute şi cronice : craniofaringioamele şi adenoamele cromofobe, anevrismele, sarcoidoza, metastazele etc.

Semnele clinice şi de laborator împrumută semiologia glandelor periferice de eficienţă, iar tratamentul constă într-o substituţie a tuturor liniilor hormonale.

Coma mixedematoasă este ultimul stadiu al hipotiroidismului sever. Apare în lunile reci ale anului, prin pierderea conştienţei, hipotermie (sub 32°C, pînă la 27°C, tegumentar), bradicardie, hipotensiune cu *hiperviscozitate* sanguină şi blocajul microcirculaţiei, prezentînd astfel unul dintre cele mai particulare şi greu tratabile tablouri de şoc. Pe lîngă frig şi infecţii, hipoventilaţia şi hiponatriemia pot precipita declanşarea fenomenelor. Dozarea iodemiei (foarte scăzută) permite în practică diferenţierea comei mixedematoase de coma vasculară cerebrală cu hipotensiune [82]. Tratamentul se bazează pe administrarea de hormoni tiroidieni cu acţiune rapidă, liotironină (25 μ g la 12 ore), tiroton sau levotiroxină (500 γ/zi), administrate intravenos, la care se asociază cortizon, soluţii saline hipertone şi încălzire ; efectul catecolaminelor şi al antibioticelor este discutabil. Întreaga medicaţie trebuie administrată intravenos, deoarece absorbţia intestinală este total compromisă prin înnămolirea microcirculaţiei în vilozităţi.

Coma diabetică (hiperglicemică, hipoinsulinică) este o severă acidoză cu cetonemie ; scăderea *pH*-u-

lui sanguin atrage decuplarea efectului catecolaminelor pe pereţii vasculari, cu scăderea *VSCE* şi a *DC*; administrarea de alcaline şi de fluide combate această disvolemie cu determinism metabolic. Acumularea corpilor cetonici se produce în urma unei scăderi brutale a utilizării glucozei în ciclul *EMK*. Clinic, anorexia iniţială este urmată de vărsături, dureri abdominale sau/şi toracice, tegumente uscate, tahicardie, hipotensiune, cianoză, cefalee şi comă progresivă. Corpii cetonici au valori plasmatice de peste 300 mg%, *pH*-ul este în jurul a 7,20, iar glicemia între 400-800 mg%. Diagnosticul diferenţial include accidentele vasculare cerebrale, uremia şi coma hipoglicemică.

Coma hiperosmolară (neacidotică) este o variantă particulară a comei diabetice caracterizată prin polidipsie impresionantă, poliurie şi semne neurologice pronunţate; se asociază cu hiperglicemii de peste 500 mg% (de obicei între 1 000 şi 2 000 mg%); sodiul depăşeşte 150 mEq‰, iar *pH*-ul este normal. Tratamentul constă în administrarea unor cantităţi mari de fluide hipotone şi de droguri antialdosteronice.

Insuficienţa suprarenală acută are ca semne clinice cardinale: cefalee, vărsături şi diaree, dureri abdominale sau/şi în unghiurile costovertebrale, insuficienţă circulatorie. Survine în urma distrugerii acute a cortexului glandular prin infecţii, hemoragie, tromboză sau traumatism.

Asocierea infecţie-tromboză-hemoragie este caracteristică *sindromului Waterhouse-Friederichsen* (apoplexia suprarenală), datorat frecvent septicemiei meningococice. Este un tablou clinic acut (şoc grav) cu exitus în 24-48 ore, timp în care fenomenul *CID* se exteriorizează tegumentar prin manifestări purpurice extensive; ambele suprarenale suferă aceeaşi distrucţie trombohemoragică asemuită fenomenului *Schwartzman-Sanarelli*. De notat că în 3% dintre toate decesele cu şoc bacterian s-au găsit infarcte hemoragice ale suprarenalei.

Mult mai frecventă este *criza suprarenală* declanşată de şocul operator, traumatic, bacterian etc., în special la purtătorii unei insuficienţe suprarenale cronice fruste după adrenalectomie parţială sau după corticoterapie.

În medie după 10 ore de la apariţia stimulilor şocogeni amintiţi, se declanşează insuficienţa circulatorie periferică acută — care pericliteză perfuzia microcirculaţiei —, hipertermia şi coma progresivă. În aceste cazuri pigmentarea tegumentelor şi a mucoaselor (suprasemnul clasic al clinicienilor) este minimă sau absentă. Diagnosticul nu poate aştepta dozările hormonale; eozinofilia şi hipopotasemia sînt suficiente. Administrarea cortizonului trebuie începută chiar empiric, la simpla bănuială, deoarece, practic, *nu există pericolul real al corticoterapiei de scurtă durată*.

Insuficienţa suprarenală cronică (boala *Addison*) se datoreşte *atrofiei distructive* prin factori toxici sau de autoimunitate (55%), tuberculozei (40%) şi altor cauze (5% metastaze, amiloidoză etc.). Are o incidenţă de peste 4‰ şi un tablou clinic caracteristic, pe fondul căruia poate apare *criza acută addisoniană*, precipitată de stimuli relativ minori [13].

Scanned with OKEN Scanner

Insuficienţa suprarenală secundară este deficitul de prim plan al panhipopituitarismului . Aproape întotdeauna se însoţeşte şi de insuficienţa liniilor tirotrope şi gonadotrope (insuficienţa pluriglandulară). Decompensările acute mimează tabloul stărilor de şoc descrise, tratamentul fiind întotdeauna lărgit prin substituţia tuturor liniilor hormonale deficitare.

Insuficienţa corticosuprarenală primitivă (genetică). Deficitul în 21-hidroxilază abate Δ5-pregnenolonul şi progesteronul exclusiv spre sinteza sterolilor sexoizi. Consecinţa este o insuficienţă severă de glucocorticoizi şi virilizarea, sub 5 ani, a copiilor, cu o excesivă pierdere de apă şi de sare, deshidratare şi hipovolemie.

Insuficienţa corticosuprarenală secundară corticoterapiei. Pacienţii trataţi cu cortizon sau cu unul din numeroşii săi omologi pot dezvolta o insuficienţă secundară a corticalei suprarenale, cu o posibilă apariţie a unei „crize acute" precipitată de o infecţie sau o traumă. Se poate ajunge chiar la o atrofie a glandei, care nu mai răspunde la stimularea cu *ACTH*. În plus, chiar sinteza şi eliberarea de *ACTH* endogen pot fi stopate. Se pare că la *doze zilnice mai mari de 50 mg cortizol* apare aceeaşi inhibiţie a sintezei endogene de steroizi, indiferent dacă tratamentul durează o săptămînă sau opt ani [35]. Terapia *intermitentă* cu cortizon este lipsită de aceste dezavantaje, care, cînd apar, *impun substituţia* permanentă. Chiar dacă insuficienţa sterolică endogenă nu este netă în practică, după întreruperea terapiei exogene cu cortizon, cel puţin 6 luni trebuie considerată ca posibilă o insuficienţă suprarenală frustă.

4.10.2 STĂRI DE ŞOC PRIN EXCES HORMONAL

Criza tireotoxică („răul tiroidian") apare ca o complicaţie severă în evoluţia bolii *Graves*, a unei guşi uni sau multinodulare sau după tiroidectomia subtotală. Este precipitată de infecţie, iradiere, parturiţie, traumatism chirurgical, frig. Debutul este brutal, progresează rapid spre comă şi îmbracă vestmintele unei *stări de şoc*, dominată de fenomene hipercatabolice, cu acidoză, stagnare fluidică periferică şi insuficienţă miocardică acută. Diagnosticul este sprijinit de cîteva „suprasemne" : hipertermie, transpiraţii profuze, tahiaritmii sinuzale sau ectopice, insuficienţă ventriculară stîngă acută cu edem pulmonar, semne neuropsihice şi digestive. Laboratorul nu poate oferi imediat nimic folositor şi de aceea se instituie tratamentul de mare urgenţă, care permite reducerea mortalităţii la o medie actuală de numai 20%. Se administrează : antitiroidiene (1 000 mg propiltiouracil/zi), pe gură sau mai bine pe sondă gastrică, lugol *per os* sau intravenos, rezerpinice pentru contracararea efectului *like*-catecolaminic al tironinelor (doze de 2,5 mg i.m., repetate la 4 ore), cortizon (peste 300 mg/zi), glucoză, antitermice, digitalice şi diuretice cu acţiune rapidă.

Hiperparatiroidismul dezvoltă un tablou tipic de şoc cînd hipercalcemia trece de nivelul critic de 17 mg%. Apar aritmii cardiace, instalîndu-se o stare de şoc cardiogen.

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează cortizon în megadoze şi sulfat de sodiu în perfuzie.

Insulinomul se datorează hiperplaziei celulelor β-pancreatice, 90% din cazuri fiind benigne. Majoritatea tumoretelor au diametrul sub 3 cm şi pot fi găsite : de chirurg, la prima operaţie, în 77% din cazuri, de histolog în 9%, de chirurg, la a doua operaţie, în 5% şi la necropsie în 4% din cazuri. Diagnosticul presupune glicemii spontane sub 50 mg%, răspuns pozitiv la testele de stimulare şi insulinemie peste 10-15 microunităţi. Accidentul hipoglicemic are un debut mai rapid decît în coma hipoglicemică, nu are vărsături, tahipnee sau deshidratare ; are în schimb transpiraţii, tremurături, tahicardie şi alte semne de excitaţie simpatică. Tratamentul este chirurgical.

Neplaziile celulare non β-pancreatice (nesidioame) se însoţesc adesea şi ele de hipoglicemie. Este cunoscut efectul stimulant al *gastrinei, pancreoziminei şi secretinei* în secreţia insulinică. De asemenea şi adenoamele celulelor Δ-pancreatice produc hipersecreţie gastrică, diaree şi steatoree, cu deshidratare şi hipovolemie acută (sindromul *Zollinger-Ellison).* S-au descris şi adenoame şi carcinoame pancreatice cu diaree apoasă şi hipopotasemie fără ulcer peptic (sindromul *Matsumoto*).

Feocromocitomul este o tumoare catecolaminosecretantă a ţesutului cromafin, în 90% din cazuri localizată în însăşi medulosuprarenală ; în 15% din cazuri tumora este palpabilă. Incidenţa la autopsii : 1‰ [123]. Tabloul clinic oferă adesea aspectul unei stări de şoc hipertensiv. Paroxismele hipertensive intermitente se întîlnesc în 20-50% din cazuri, în rest hipertensiunea fiind persistentă, ca fond clinic.

Atacul hipertensiv durează 15-30 de minute şi se însoţeşte de cefalee, transpiraţii, paloare, anxietate, tremurături, tahicardie, palpitaţii, dureri precordiale, lombare şi epigastrice. Bolnavii sînt slabi şi nervoşi, cu hipoglicemie între crize şi hiperglicemie în timpul acestora.

Paroxismele tensionale se pot complica cu accidente vasculare cerebrale, coronare sau insuficienţă renală. Accesul hipertensiv este urmat de o cădere a *PA,* deoarece vasoconstricţia prelungită din microcirculaţie conduce la pierderi extracapilare de fluid cu scăderea *VSCE.* Şocul este un accident de temut, chiar după ablaţia chirurgicală a tumorii secretante, şi necesită administrarea unor cantităţi uriaşe de catecolamine.

Testele diagnostice (regitină, histamină) şi dozările plasmatice şi urinare de catecolamine sînt utile. Se găsesc valori urinare de peste 250 μg catecolamine şi de peste 12 mg acid vanilmandelic pentru 24 de ore. Tratamentul este chirurgical sau, în criză, se administrează fentolamină în perfuzii (50-100 mg la 4 ore).

Hiperaldosteronismul primar (sindromul *Conn*). Se datorează unui mic adenom în zona fasciculată şi dă un tablou clinic de „şoc hipertensiv", ca şi feocromocitomul, dar avînd ca semn distinctiv major *hipopotasemia* şi *alcaloza.*

Sindromul carcinoid. Clasic, are ca sursă proliferarea celulelor enterocromafine. Tumorile sînt gălbui şi adesea milimetrice ; numai foarte rar ele cresc suficient pentru a da o obstrucţie lumenală. Unul din ta-

Scanned with OKEN Scanner

blourile clinice pe care le poate prezenta carcinoidul este şi „criza acută abdominală" cu simptoamele unui şoc hipertensiv, cu particularitatea că este însoţit de *flush* şi transpiraţii. Pe lîngă serotonină, în fiziopatologia sindromului au fost incluse şi alte substanţe, dintre care recent s-au impus *kininele plasmatice*. Tumoretele carcinoide pot fi integrate în stările de *adenomatoză pluriglandulară*; ele pot secreta *ACTH* şi substanţe asemănătoare insulinei şi se asociază cu *mastocitoza*, în care caz apare un evantai de amine biogene (vezi 6.6).

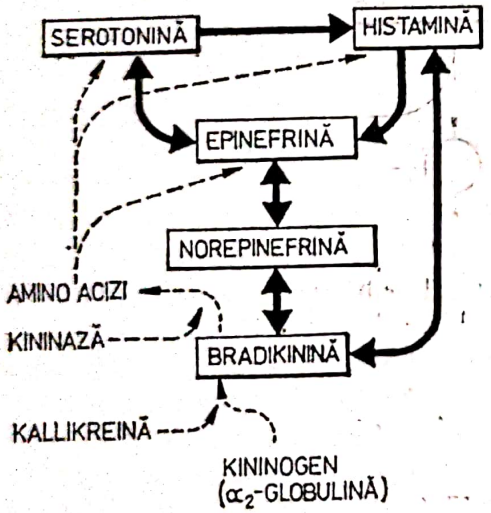


Fig. 4.25. Relaţiile de transformare metabolică a principalelor amine biogene.

Dealtfel, substanţele vasoactive se găsesc într-o interdependenţă fiziologică, subliniată de multiple situaţii patologice asociate: feocromocitom, simpatoblastom, ganglioneurom, carcinoid etc. (fig. 4.25).

4.11 REGLAREA SISTEMULUI IMUNITAR

4.11.1 MECANISME GENERALE

Pentru conflictele sale cu factorii de mediu, organismul uman dispune de un sistem particular — sistemul imunitar — consolidat filogenetic şi echipat pe principiul cartelelor de cod genetic. În uriaşa sa „arhivă" se păstrează toate caracterele „personale" şi întreaga experienţă a contactelor imunitare de-a lungul filogenezei.

La prima vedere, acest sistem, al cărui mecanism de acţiune cere o anumită perioadă de timp, nu pare să aibă prea multe puncte comune cu fenomenologia stărilor de şoc, cu atît mai mult dacă şocul este conceput simplist, în înţelesul său imediat, de traumatism sau hemoragie. Chiar în şocurile bacteriene, rapiditatea instalării evenimentelor reodinamice şi metabolice a condus la interpretarea acestora numai prin efectele *directe* ale antigenelor bacteriene asupra receptivităţii vasculare, ale coagulării, ale enzimelor intracelulare etc. Cu toate acestea, conflictul oricărui antigen cu organismul uman are răsunet întotdeauna la nivelul sistemului imunitar, fiind expresia unui veritabil şi străvechi „şoc" între ceea ce caracterizează existenţa normală a organismului şi tot ceea ce o contrariază.

Dacă admitem termenul de *şoc cronic*, fenomenele imunitare (în care s-ar putea include chiar şi evenimentele locale şi sistemice generate de respingerea heterotransplantelor) dobîndesc o importanţă mai uşor de înţeles. În plus, în orice stare de şoc, în urma dezintegrării structurilor proteice celulare, apar deşeuri cu valoare antigenică, care vor fi sancţionate în lunga perioadă de refacere, după rezolvarea etapelor critice (vezi 1.5.3). Uneori aceste structuri proprii modificate reuşesc să „înşele" sistemul imunitar, provocînd generarea de *autoanticorpi*; posibilitatea apariţiei „bolilor de autoagresiune" a fost

remarcată de *Selye*, ca o eventuală încheiere nefericită a „sindromului de adaptare". Acest aspect ar rămîne însă insuficient pentru a motiva importanţa aparatului imunitar în stările de şoc, dacă nu s-ar fi clarificat (în ultimul deceniu) rolurile dispeceratului central al memoriei imunitare şi posibilitatea *intervenţiilor sale rapide*.

În orice varietate de şoc *mecanismele centrale ale sistemului imunitar sînt tulburate de la început*; ceea ce era recunoscut ca personal *(self)* este acum negat, sintezele interzise fiind spontan dezinhibate de către starea de şoc a aparatului genetic, care nu mai poate asigura obişnuita stopare a registrelor operonale ale autoanticorpilor. Apare un periculos atac autoimunitar îndreptat direct asupra *ADN*-ului, adică exact împotriva conducătorului care trebuie să organizeze, mai mult ca oricînd, lupta întregii „redute" celulare pentru anularea stării de şoc. În diferite tipuri de şoc au fost izolaţi sistemic anticorpi anti-*ADN* la mai puţin de 6 minute de la debutul stării de şoc (vezi 3 şi 6).

Înţelegerea actuală a sistemului imunitar presupune că întregul evantai de anticorpi pe care organismul este capabil să-i sintetizeze preexistă în fişele memoriei imunitare. Această afirmaţie a lui *Ehrlich* (1900), teoretizată de *Jerne* (1955) şi modelată de *Burnet* (1957) s-a dovedit a fi exactă şi este confirmată continuu de noi dovezi, chiar dacă foarte recent au reapărut vechile controverse ale imunologilor. Se pare că la sosirea unui anumit antigen, un anume limfocit, capabil să sintetizeze anticorpul corespondent, este selectat şi multiplicat, generînd clonul de anticorpi împotriva antigenului respectiv.

Sînt cunoscute două familii limfocitare distincte, denumite *tip T* (după originea lor timică) şi *tip B* (cu originea în măduva oaselor). Limfocitele *tip B* răspund de imunitatea umorală şi produc anticorpii rapizi. Limfocitele de *tipul T* răspund de imunitatea tisulară şi „colaborează" cu limfocitele *B* la elaborarea anticorpilor tardivi. Fără „ajutorul" limfocitelor *T* limfocitele *B* nu pot sintetiza anticorpi ultraspecifici. Limfocitele de ambele tipuri au pe suprafaţa lor receptori pentru antigeni. S-ar părea că limfocitele *T* reacţionează cu un receptor determinant de pe suprafaţa limfocitelor *B*, activînd astfel şi restul receptorilor. În plus, dobîndirea competenţei imunitare de către limfocitele *B* se pare că impune şi un traseu obligatoriu prin organele imunitare primare: timusul şi probabil şi amigdalele, plăcile *Peyer* şi apendicele (echivalentul bursei *Fabricius* de la păsări) [6].

4.11.2 TIMUSUL

Timusul (0,8% din greutatea corporală la noul născut) este un organ format prin mixtura unei populaţii celulare epiteliale (endocrină) cu o populaţie celulară limfoidă (imunitară) (fig. 4.26).

În luna a 3-a a vieţii intrauterine stroma epitelială a timusului este invadată de limfocite, care se numesc apoi timocite (limfocitele *T*). La adult limfocitele *B* circulante pot fi convertite în interiorul timusului în limfocite de tip *T*, probabil sub influenţa unor *hormoni intratimici*.

Sînt însă încă destule date confuze asupra dispeceratului imunitar

Scanned with OKEN Scanner

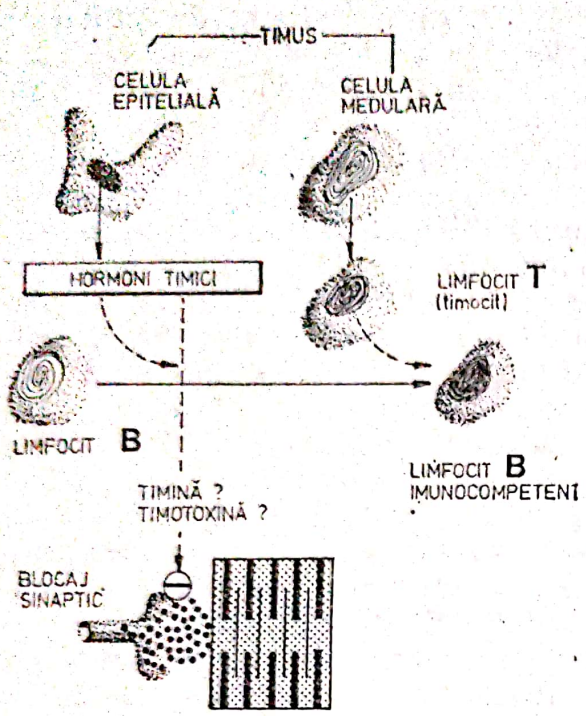


Fig. 4.26. Rolurile imunologice şi hormonale ale timusului.

timic. Hormonii săi ar acţiona numai intraglandular, dar *timina* ajunge probabil şi la placa neuromusculară.

Prin funcţia sa endocrină (*timina* ar fi hormonul efector), timusul intervine în transmisia neuromusculară, *miastenia gravis* explicîndu-se astfel printr-o adevărată „timotoxicoză" (timită autoimună cu secreţie în exces de hormon).

Din timus s-au extras mai multe substanţe cu valoare hormonală *(timină, timozină, timotoxină* etc.); se pare că există şi un „factor timic periferic".

În prezent este neîndoielnic rolul dublu, endocrin şi imunitar, jucat de timus în stările de şoc, prin mecanisme suficient de rapide. S-a emis de mult ipoteza că în perioadele de agresiune ar exista o hiperactivitate timocitară. Realitatea se pare că este alta; sînt dovezi precise că inhibiţia metabolismului glucidic oxidativ, specifică stării de şoc, scade în timocite cantitatea de *ATP* [127]. În şoc, memoria imunitară de recunoaştere a *self*-ului este astfel tulburată de la început. Timusul este şi el un *organ şocat,* în care se instalează suferinţa metabolică generală, cauza tuturor „greşelilor" imunitare comise de timus; el nu mai poate menţine inhibate „clonele interzise", care declanşează un atac direct asupra structurilor morfologice ale individului.

Dacă bolnavul supravieţuieşte stării critice de şoc şi izbuteşte să-şi reorganizeze homeostazia, inclusiv cea imunitară, vor apărea fenomenele imunitare tipice lente generate de antigenicitatea ţesuturilor distruse sau/şi a factorilor şocogeni iniţiali (bacterii, proteine străine etc.).

Dar care este spaţiul real unde se petrec evenimentele imunitare? Deşi proliferarea limfocitară este prezentă în spaţiile ţesuturilor inflamate, adevărata sinteză de anticorpi este realizată în organele limfoide secundare: nodulii limfatici şi splina (vezi 6.7).

Pe lîngă limfocit (adevărata „fabrică" de imunoglobuline), apar şi două tipuri de *celule-depozit* pentru antigeni. În primele etape de şoc *macrofagele* înglobează rapid antigenii (prin diferite moduri de endocitoză) şi îi digeră în fagolizozomi. Totuşi particulele de antigen rezistă luni de zile în macrofagele ganglionilor limfatici, oferind continuu limfocitelor un material antigenic fărîmiţat. În centrii germinativi limfoizi se află şi *celulele dendritice,* care captează foarte repede, pe suprafaţa lor, mari cantităţi de corpusculi antigenici, fără endocitoză şi fără digestie.

Scanned with OKEN Scanner

Capturarea antigenilor de către limfociţi se execută apoi în foliculii limfoizi şi în sinusurile medulare din ganglionii limfatici şi din splină. Aici, timp de şase luni şi chiar cîţiva ani, limfociţii clonului selectat vor sintetiza hetero sau/şi autoanticorpi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ADAM, P. A. J., HAYNES, Jr. R. C., *Control of Hepatic Mitochondrial CO_2 Fixation by Glucagon, Epinephrine and Cortisol*, J. Biol. Chem., 1970, *244*, (23), 6440—6450.
2. AGHAJANIAN, G. K., ROTH, R. H., *γ-Hydroxybutyrate-Induced Increase in Brain Dopamine Localization by Fluorescence Microscopy*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, *175*, (1), 131—138.
3. AHLQUIST, R. P., *A study of the Adrenotropic Receptors*, Amer. J. Physiol., 1948, *153*, (5), 586—600.
4. AHLQUIST, R. P., *The Adrenotropic Receptor-Detector*, Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, *139*, (1), 38—45.
5. ALLAIS, B., VLAHOWITCH, B., DUCAILAR, J., *Les critères angiographiques de la mort du cerveau*, Anesth. Anal. Réan., 1971, *28*, (5), 841—857.
6. ANDERSSON, B., WESTBYE, O., *Synergistic Action of Sodium and Angiotensin on Brain Mechanisms Controlling Water and Salt Balance*, Nature, 1970, *228*, (5266), 75—77.
7. ANTONIADES, H. N., GUNDERSEN, K., BEIGELMAN, P. M., PYLE, H. M., BOUGAS, J. A., *Studies on the State, Transport and Regulation of Insulin in Human Blood*, Diabetes, 1962, *(11)*, 26—33.
8. BALAZS, R., MACHIYAMA, Y., HAMMOND, B. J., JULIAN, T., RICHTER, D., *The Operation of the γ-Aminobutyrate by Path of the Tricarboxylic Acid Cycle in Brain Tissue in Vitro*, Biochem. J., 1970, *116*, (3), 445—467.
9. BARRACLOUGH, M. A., JONES, N. F., *Effects of Adenosine 3', 5'-monophosphate on Renal Function in the Rabbit*, Brit. J. Pharmacol., 1970, *40*, (2), 334—341.
10. BARTHOLINI, G., GEY, K. F., PLETSCHER, A., *Enhancement of Tyrosine Transamination in vivo by Catecholamines*, Experientia, 1970, *26*, (9), 980—981.
11. BAUE, E. A., JONES, F. E., PARKINS, M. W., *The Effects of Beta-Adrenergic Receptor Stimulation on Blood Flow, Oxidative Metabolism and Survival in Haemorrhagic Shock*, Ann. Surg., 1968, *167*, (3), 403—412.
12. BAULIEU, E. E., *Les 'récepteurs hormonaux'. Mise en évidence de la liaison spécifique de l'oestradiol des protéines utérines*, Ann. Endocr., 1968, *29*, 1 bis, 131—140.
13. BELOIU, D. D., ZAMFIRESCU, ŞTEFANIA, *Insuficienţa corticosuprarenală acută. Patogenie şi tratament*, Viaţa Medicală, 1970, *XVII*, (24), 110—115.
14. BENETT, N. B., OGSTON, C. M., McANDREW, G. M., *The Thyroid and Fibrinolysis*, Brit. Med. J., 1967, (5572), 147—148.
15. BENKERT, O., MATUSSEK, N., *Influence of Hydrocortisone and Glucagon on Liver Tyrosine Transaminase and on Brain Tyrosine, Norepinephrine and Serotonin*, Nature, 1970, *228*, (5266), 73—75.
16. BERK, J. L., HAGEN, J. F., BEYER, W. H., DOCHAT, G. R., *The Treatment of Endotoxin Shock by Beta Adrenergic Blockade*, Ann. Surg., 1969, *169*, (1), 74—81.
17. BLACK, I. B., AXELROD, J., *Inhibition of Tyrosine Transaminase Activity by Norepinephrine*, J. Biol. Chem., 1969, *224*, (22), 6124—6129.
18. BONDY, Ph. K., ROSENBERG, L. E., *Duncan's Diseases of Metabolism Endocrinology*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1974.
19. BOSMANN, H. B., HEMSWORTH, B. A., *Intraneural Mitochondria. Incorporation of Amino Acids and Monosaccharides into Macromolecules by Isolated Synaptosomes and Synaptosomal Mitochondria*, J. Biol. Chem., 1970, *245*, (2), 363—371.
20. BOWER, M. G., OKUDE, S., YOLLEY, W. B., SMITH, L. L., *Hemodynamic Effects of Glucagon Following Haemorrhagic and Endotoxic Shock in the Dog*, Arch. Surg., 1970, *101*, (3), 411—415.

Scanned with OKEN Scanner

43. DRUMMOND, G. I., DUNCAN, L., *Adenyl Cyclase in Cardiac Tissue*, J. Biol. Chem., 1970, 245, (5), 976—983.
44. DRUMMOND, G. I., HARWOOD, J. P., POWELL, C. A., *Studies on the Activation of Phosphorylase in Skeletal Muscle by Contraction and by Epinephrine*, J. Biol. Chem., 1969, 244, (15), 4235—4240.
45. ECCLES, J. C., *The Physiology of Nerve Cells*, John Hopkins Press, Baltimore, 1957.
46. EGDAHL, R. H., DRUCKER, W. R., *Trauma Workshop Report: Endocrine Response*, J. Trauma, 1970, *10*, (11), 1050—1051.
47. ENTMAN, M. L., LEVEY, G. S., EPSTEIN, S. E., *Mechanism of Action of Adrenaline and Glucagon on Canine Heart. Evidence for Increase in Sarcotubular Calcium Stores Mediated by Cyclic 3',5'-AMP*, Circ. Res., 1969, 25, 429—483.
48. EPSTEIN, M., HOLLENBERG, N. K., MERRILL, J. P., *The pattern of the Renal Vascular Response to Epinephrine in Man*, Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.), 1970, *134*, (3), 720—724.
49. EULER, U. S. von, *Noradrenalin*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1955.
50. FERRIMAN, D. G., GILLILAND, I. C., *A Synopsis of Endocrinology and Metabolism*, John Wright and Sons, Bristol, 1968.
51. FINCH, C. A., *L'érythropoïétine*, Triangle, 1969, *9*, (4), 127—131.
52. FOLDES, F. F., *Effets de l'association des myorésolutifs dépolarisants*, Anesth. Anal. Réan., 1971, *28*, (5), 859—869.
53. GACHES, J., CALISKAN, A., *Contribution à l'étude du coma dépassé et de la mort cérébrale*, Sem. Hôp. Paris, 1970, *46*, (22), 1487—1497.
54. GASTAUT, H., LAMMERS, H. J., *Les grandes activités du rhinencéphale*, tome I; *Anatomie du rhinencéphale*, Masson, Paris, 1961.
55. GOLDSTEIN, M., OHI, Y., BACKSTROM, T., *The Effect of Ouabain on Catecholamine Biosynthesis in Rat Brain Cortex Slices*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, *174*, (1), 77—82.
56. GROAT, W. C., *The Actions of γ-Aminobutyric Acid and Related Amino Acids on Mammalian Autonomic Ganglia*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, *172*, (2), 384—396.
57. HARRIS, P., *Current Concepts in the Management of Brain Trauma*, J. Roy Coll. Surg. Edinburgh., 1970, *15*, (5), 268—282.
58. HASSELBACH, W., TAUGNER, G., *The Effect of a Crossbridging Thiol Reagent on the Catecholamine Fluxes of Adrenal Medulla Vesicles*, Biochem. J., 1970, *119*, (2), 265—271.
59. HAYDUK, K., BRECHT, H. M., VLADUTIU, A., ROJO-ORTEGA, J. M., BOUCHER, R., GENST, J., *Effects of Sodium Restriction on Renin, Norepinephrine and Cation Content of Cardiovascular Tissues of Dogs*, Proc. Soc. Exp. Biol., 1970, *135*, (2), 271—274.
60. HEIDGER, Jr., P. M., MILLER, F. S., MILLER, Jr. J. A., *Cerebral and Cardiac Enzymic Activity and Tolerance to Asphyxia during Maturation in the Rabbit*, S. Physiol., 1970, *206*, (1), 25-40.
61. HERMAN, A., MAK, E., EGDAHL, R. H., *Adrenal Cortical Secretion Following Prolonged Haemorrhagic Shock*, Surg. Forum, 1969, *10*, (1), 5—10.
62. HIEBERT, J. M., SIXT, N., SOELDNER, J. S., EGDAHL, R. H., *Altered Insulin and Glucose Metabolism Produced by Epinephrine during Haemorrhagic Shock in the Adrenalectomised Primate*, Surgery, 1973, *74*, (2) 223—234.
63. HOSTETLER, K. Y., LANDU, B. R., WHITE, R. Y., ALBIN, M. S., YASHON, D., *Contribution of the Pentose Cycle to the Metabolism of Glucose in the Isolated Perfused Brain of the Monkey*, J. Neurochem., 1970, *17*, (1), 33—39.
64. INGVAR, D. H., LASSEN, N. A., *Irrigation cérébrale et métabolisme du cerveau*, Triangle, 1970, *9*, (7), 234—243.
65. IONESCU, B., MAXIMILIAN, C., BUCUR, A., *Two Cases of Transsexualism with Gonadal Dysgenesia*, Brit. J. Psychiat., 1971, *119*, (550), 311—314.
66. JENKINS, L. C., *General Anesthesia and the Central Nervous System*, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969.
67. JOHANNISSON, E., *The Foetal Adrenal Cortex in the Human. Its Ultrastructure at Different Stages of Development and in Different Functional States*, Acta Endocr., 1968, *58*, suppl. 11, (130), 11—18.
68. JOHNSTON, D. A. I., *The Role of the Endocrine Glands in the Metabolic Response to Operation*, Brit. J. Surg., 1967, *54*, Lister Centenary Number, 438—441

Scanned with OKEN Scanner

the Set Point, Science, 1970, *170*, (395), 95—97.
93. NAKAMURA, R., CHENG, S. C., NARUSE, H., *A Study on the Precursors of the Acetyl Moiety of Acetylcholine in Brain Slices. Observations on the Compartimentalization of the Acetylcoenzyme as a Pool*, Biochem. J., 1970, *118*, (3), 443—450.
94. NARA, Y., GEHA, A. S., BAUE, A. E., *Blood and Cerebral Lactate Metabolism during Sustained Hyperventilation in Anesthetized Intact Dogs*, Surg., 1971, *69*, (6), 940—946.
95. NAUTA, W. J. H., *Neural Associations of the Amygdaloid Complex in the Monkey*, Brain, 1962, *85*, 505—520.
96. NEFF, N. H., NGAI, S. H., WANG, C. T., COSTA, E., *Calculation of the Rate of Catecholamine Synthesis from the Rate of Conversion of Tyrosine-^{14}C to Catecholamines. Effect of Adrenal Demedullation on Synthesis Rates*, Molec. Pharmacol., 1970, *5*, (1), 90—99.
97. OSWALD, I., *Psychoactive Drugs and Sleep; Withdrawal Rebound Phenomena*, Triangle, 1971, *10*, (3), 99—104.
98. OYAMA, T., TAKIGUCHI,, M., KUDO, T., *Effects of Hydroxybutyrate on Plasm Levels of ACTH and Cortisol in Man*, Agressol., 1969, *10*, (5), 411—414.
99. PASQUALINI, J. R., JAYLE, M. F., *Structure and Metabolism of Corticosteroids*, Academic Press, New York-London, 1964.
100. PILKIS, S. J., *Hormonal Control of Hexokinase Activity in Animal Tissues*, Biochim. Biophys. Acta, 1970, *215*, (3), 461—476.
101. PINCUS, J. H., CO_2 *fixation in Rat Brain: Relationship to Cerebral Excitability*. Exp. Neurol., 1969, *24*, (2), 339—347.
102. REES, L., BUTLER, P. W. P., GOSLING, C., BESSER, G. M., *Adrenergic Blockade and the Corticosteroid and Growth Hormone Response to Methylamphetamine*, Nature, 1970, *228*, (5271), 565—566.
103. ROTH, R. H., ALLKMETS, L., DELGADO, I. M. R., *Synthesis and Release of Noradrenaline and Dopamine from Discrete Regions of Monkey Brain*, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1969, *181*, (2), 273—282.
104. ROTH., R. H., SUHR, Y., *Mechanism of the γ-Hydroxybutyrate-Induced Increase in Brain Dopamine and its Relationship to 'Sleep'*, Biochem. Pharmacol., 1970, *19*, (12), 3001—3012.
105. ROTH, R. H., *Formation and Regional Distribution of γ-Hydroxybutyric Acid in Mammalian Brain*, Biochem. Pharmacol., 1970, *19*, (12), 3013—3019.
106. RUBIN, R. P., *The Role of Energy Metabolism in Calcium-Evoked Secretion from the Adrenal Medulla*, J. Physiol., 1970, *206*, (1), 181—192.
107. SHASKAN, E. G., SNYDER, S. H., *Kinetics of Serotonin Accumulation into Slices from Rat Brain: Relationship to Catecholamine Uptake*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, *175* (2) 404—418.
108. SIMIONESCU, N., *Les particularités d'organe des proliférations pathologique hormonales actives des glandes endocrines*, Rev. Roum. d'Endocrinol., 1966, *17*, (3), 209.
109. SOMJEN, G. G., *Evoked Sustained Focal Potentials and Membrane Potential of Neurons and of Unresponsive Cells of the Spinal Cord*, J. Neurophysiol., 1970, *33*, (3), 562—582.
110. STOICA, T., *Urgențele în endocrinologie*, Editura Medicală, București, 1968.
111. TEODORESCU-EXARCU, I., *Agresologie chirurgicală generală*, Editura Medicală, București, 1968.
112. TCHERDAKOFF, P., SAMARCO, P., ALEXANDRE, J. M., IDATTE, I. M., MILLIEZ, P., *Hypertension artérielle par phéochromocytome: à propos de 20 cas*, Sem. Hôp. Paris, 1967, *43*, (31), 2011—2041.
113. TITCHENER, J. L., *Management and Study of Psychological Response to Trauma*, J. Trauma, 1970, *10*, (11), 974—980.
114. UNGAR, G., *Excitation*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1963.
115. VANDERWENDE, C., JOHNSON, J. C., *Interaction of Serotonin with the Catecholamines. I. Inhibition of Dopamine and Norepinephrine Oxidation. II. Activation and Inhibition of Adrenochrome Formation*, Biochem. Pharmacol., 1970, *19*, (6), 1991—2007.
116. VELASCO, M. E., TALEISNIK, S., *Effect of Hippocampal Stimulation on the Release of Gonadotropin*, Endocrinology, 1969, *85*, (6), 1154—1160.
117. WILLIERS, J. C., *Shock and the Central Nervous System*, Med. Proc., 1970, *16*, (25), 412—423.
118. WALKER, M. D., HENKIN, R. I., HARLAN, A. B., CASPER, A. G. T., *Distri-*

Scanned with OKEN Scanner

5
DINAMICA VASCULARĂ

„De ce a persistat în evoluția omenească răspunsul la agresiune prin vasoconstricție dacă aceasta generează imediat atîtea neajunsuri ?"

HENRY LABORIT

5.1 Generalități
- 5.1.1 Hemodinamostatul
- 5.1.2 Reacțiile vasculare imediate
- 5.1.3 Oscilațiile hemodinamostatului în șoc

5.2 Cordul de șoc
- 5.2.1 Factorii intrinseci
- 5.2.2 Metabolismul cordului în șoc
- 5.2.3 Reglarea performanței cardiace
- 5.2.4 Afectarea performanței cardiace

5.3 Fluxuri regionale
- 5.3.1 Relația flux-perfuzie tisulară
- 5.3.2 Particularitățile fluxurilor regionale
- 5.3.3 Semnificația presiunii arteriale

5.4 Întoarcerea venoasă
- 5.4.1 Semnificația *PVC*
- 5.4.2 Particularitățile circulației portale

5.5 Microcirculația
- 5.5.1 Aparatul sfincterian și receptorii
- 5.5.2 Reglajul extrinsec și intrinsec
- 5.5.3 Particularitățile morfofuncționale regionale
- 5.5.4 Microcirculația și etapele de șoc

Bibliografie selectivă

5.1 GENERALITĂȚI

La nivel clinic, tulburările circulatorii au numai o exprimare parțială. Cateterizările și fluxmetrele au depistat însă întotdeauna o scădere a perfuziei celulare (vezi 8 și 9).

Orice sistem pluricelular dispune de o rețea canalară și de un fluid care o străbate scăldînd fiecare celulă. Pompa cardiacă, sistemul tubular vascular și conținutul sanguin alcătuiesc verigele unui aparat de reglaj care poate fi denumit *hemodinamostat.* Parametrii săi hemodinamici esențiali (fig. 5.1) pot fi exprimați prin formula :

$$Q = \frac{PA}{R}$$

în care *PA* reprezintă valorile presiunii arteriale medii, iar *R*, rezistența periferică totală ; raportul acestor factori determină valorile

Scanned with OKEN Scanner

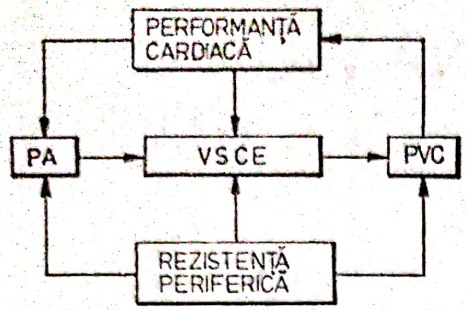


Fig. 5.1. Parametrii esenţiali ai hemodinamostatului.

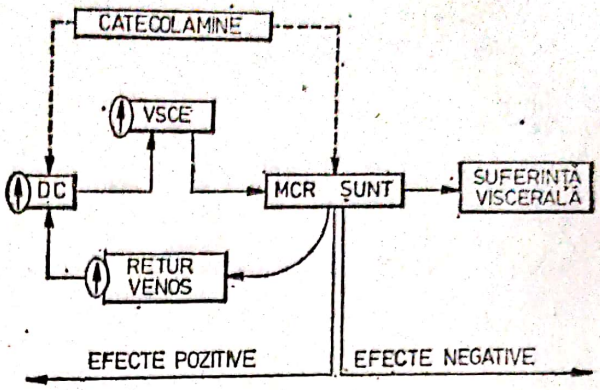


Fig. 5.2. Reacţia de reajustare imediată a reţelei vasculare.

debitului de volum sanguin, Q, adică tocmai valoarea *VSCE*, care exprimă *eficienţa funcţionării întregului sistem*. Menţinerea acestei relaţii vitale depinde de dinamica pereţilor sistemului canalar şi de proprietăţile fluidului circulant.

Termenul de *hemometakinezie* [91] sugerează destul de bine necesitatea unei integrări de stări succesive, atît ale curgerii fluidului sanguin, cît şi ale dinamicii tubului vascular. Legile curgerii fluidului sanguin *(hemoreologia)* formează obiectul separat al capitolului 7.

Aproape totdeauna modificarea curgerii fluidului intravascular este subordonată *dinamicii pereţilor* arborelui vascular. Sistemul tubular conţine un aparat valvular de direcţionare şi o tunică musculară inegal dezvoltată care organizează pompa miocardică, barajul arteriolar şi reţeaua de sfinctere în microcirculaţie.

Prima acţiune de luptă a organismului care dezvoltă o stare de şoc constă în modificările de calibru ale întregii reţele tubulare. Toate perturbaţiile reologice şi metabolice (deşi nu respectă o strictă subordonare, deoarece au adesea şi un strat propriu) urmează imediat, „ca o umbră", *reacţia hemodinamică de reajustare*, totdeauna prezentă şi caracteristică şocului (fig. 5.2).

Deşi este cunoscută în general, modalitatea de „reglaj asimetric" a perfuziei paturilor vasculare viscerale conţine încă multe incertitudini. Pe lîngă o reglare sistemică, neurovegetativă şi hormonală, intervine autogeneratorul cardiac şi reglarea locală umorală a microcirculaţiei (fig. 5.3).

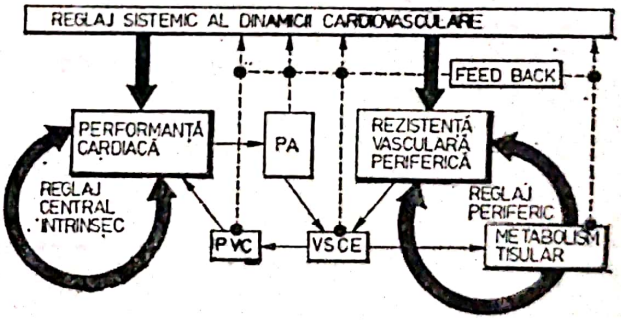


Fig. 5.3. Cele trei tipuri de reglaj ale hemodinamostatului: reglajul neurovegetativ sistemic, reglajul intrinsec cardiac şi reglajul tisular al microcirculaţiei.

Încercînd o sistematizare a factorilor de care depinde performanţa hemodinamică în şoc, se poate distinge:

(i) *ţesutul contractil cardiac*, care asigură ejecţia unui debit cardiac optimal;

(ii) *rezistenţa arteriolară*, ce hotărăşte fluxurile şi presiunile de închidere regionale;

Scanned with OKEN Scanner

(iii) *microcirculaţia*, care asigură imersia celulară şi a căpătat şi denumirea de „a treia forţă" hemodinamică [17];

(iv) *sectorul venos*, ce asigură returul optimal;

(v) *sectorul de joasă presiune al* circulaţiei pulmonare funcţionale.

Dintre toţi aceşti factori solidarizaţi între ei în mod natural, se pare că *perfuzia celulară la nivelul microcirculaţiei* este elementul fundamental, exprimînd eficienţa celorlalţi. Este de aceea necesară monitorizarea, sau cel puţin urmărirea repetată, a următoarelor valori: *DC, VSCE, PVC, PA*, rezistenţa vasculară periferică şi, mai ales, dinamica fluxurilor regionale şi a microcirculaţiei.

5.1.1 HEMODINAMOSTATUL

În mod obişnuit, organismul primeşte informaţii asupra gradului de perfuzare a ţesuturilor prin monitorizarea fiziologică a cîtorva parametri:

(i) valorile medii ale *PA*, înregistrate continuu de *baroreceptori*;

(ii) volemia, percepută prin intermediul *volumreceptorilor*, care înregistrează presiunile laterale obţinute prin distensia venoasă şi atrială la un *VSCE* optimal;

(iii) osmolaritatea, controlată prin *osmoreceptorii* hipotalamici şi portali, exprimă rezumatul proprietăţilor reologice ale fluidului circulant.

Se realizează astfel cîteva sisteme de urmărire şi de control fiziologic *(barostat, volumostat, osmostat)*, care dispun de două mari mecanisme corective ce pot modela *VSCE*: *performanţa pompei cardiace şi calibrul conductelor vasculare.*

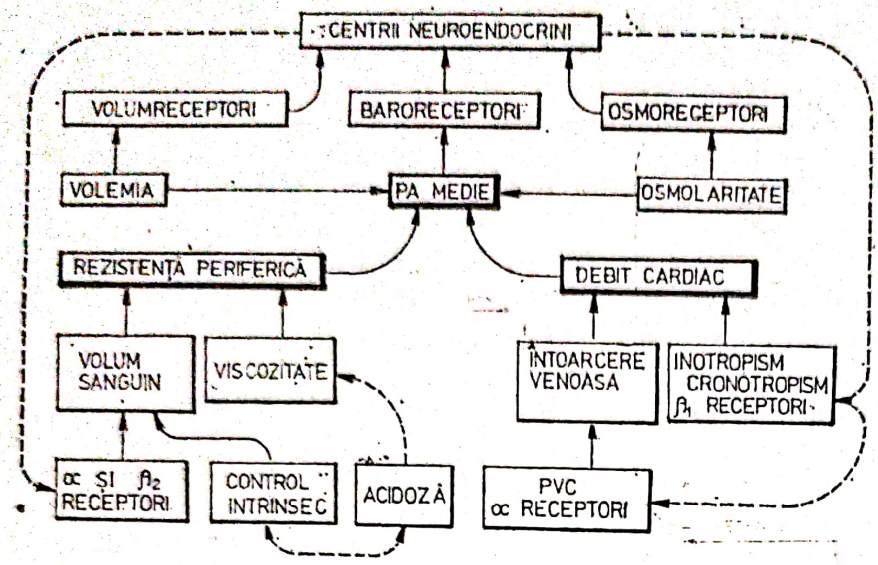
Corespunzător asigurării unei circulaţii optimale în interesul organismului în ansamblu, acest sistem de reglaj este insuficient pentru interesele regionale ale viscerelor. *Toţi receptorii amintiţi pot culege date sistemice optimale, dar, în realitate, ţesuturile pot fi insuficient irigate în anumite regiuni.*

Această adevărată „trădare" este posibilă, deoarece parametrii urmăriţi sînt exclusiv hemoreodinamici; ei nu exprimă şi eficienţa metabolică a hemodinamostatului. Primele semne controlabile de suferinţă tisulară sînt *hipoxia* şi *hipercarbia*. Abia de această dată vor intra în acţiune mecanisme adaptative mixte: circulatorii, respiratorii, renale şi metabolice pure. În sfîrşit, un alt ecou metabolic de maximă gravitate şi sensibilitate îl reprezintă *acidoza*; de notat că scăderea *pH*-ului sistemic nu marchează debutul acidozei, ci momentul cînd aceasta a depăşit capacitatea sistemelor de tamponare, decompensîndu-se. De aceea *consumul sistemelor-tampon* este un vestitor precoce şi mult mai preţios, pe care şi în realitate hipotalamusul îl „aude" înaintea apariţiei acidozei decompensate.

În stările de şoc, cei doi mari stimuli iniţiali ai reajustărilor patului vascular sînt: *hipotensiunea* şi *hipovolemia* (scăderea *VSCE*). Modificările *osmolarităţii, hipoxia, hipercarbia* şi *acidoza* reprezintă a doua generaţie de stimuli, care adîncesc solicitarea mecanismelor hemodinamostatului ca şi a reglărilor locoregionale (fig. 5.4).

Efectele generale ale reajustării sînt asimetrice şi părtinitoare; organismul nu poate salva totul şi protejează atunci ceea ce are mai de preţ, care, ca întotdeauna, este şi mai sensibil. În plus, sacrificiile în

Scanned with OKEN Scanner



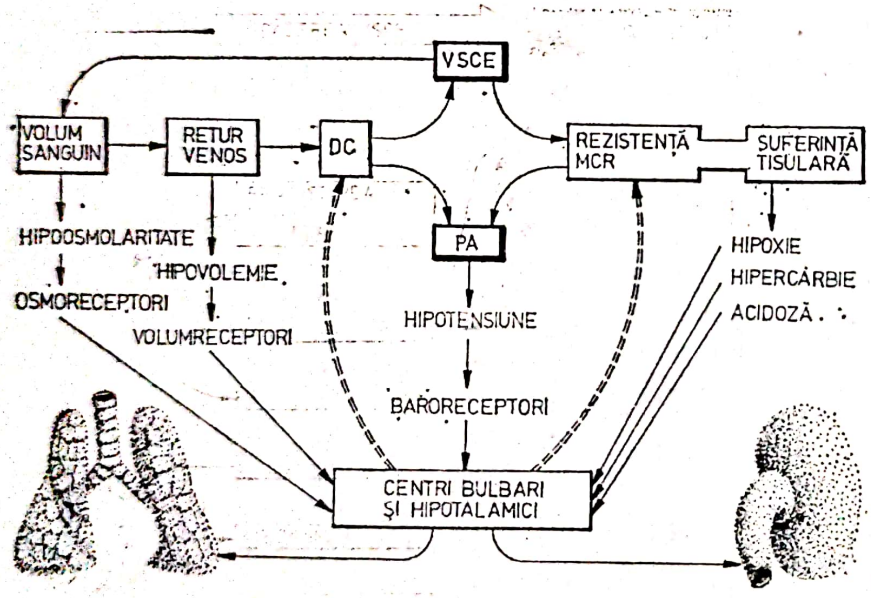


Fig. 5.4.

a — mecanismele de reglaj ai constantelor hemoreodinamice ; b — parametrii hemoreodinamici nu reflectă suferinţa celulară care solicită o adaptare cu participarea a încă două mari aparate : pulmonar şi renal.

perfuzia anumitor teritorii, pe lîngă efectul favorabil de compensare volemică pentru alte teritorii, nu par să fie lipsite în rest de orice logică. Vasoconstricţia cutanată stopează totodată şi pierderile calorice, iar cea splanhnică stopează şi activitatea de spoliere hidroionică prin glandele exocrine în lumenul digestiv. Pe de altă parte, rinichiul, datorită vasoconstricţiei, îşi începe rolul de „glandă endocrină periferică", cu o rezonanţă crescută la hipovolemie şi hiponatriemie (pentru secreţia de renină) şi hipoxie (pentru secreţia de eritropoietină).

5.1.2 REACŢIILE VASCULARE IMEDIATE

Dinamica tonusului reţelei vasculare respectă sinusoida evolutivă specifică stării de şoc. Mecanismul de

reajustare cinetică a patului vascular este *comandat* de descărcarea inițială de catecolamine (vezi 3 și 4) și *executat* după răspîndirea histofarmacodinamică a receptorilor, ce este foarte diferită. *Apare vasoconstricția, generalizată ca întindere, dar inegală și ca intensitate și ca durată pe teritorii diferite.* Această reacție hemodinamică a căpătat denumiri multiple : axializare sau centralizare a circulației, circulație preferențială, redistribuție a fluxurilor viscerale, vasoconstricție colaterală etc. Poate că formularea : *vasoconstricție sistemică și inechipotențială* se poate adăuga la celelalte, fără a fi cu nimic mai dezavantajoasă.

Spasmul inițial se produce numai acolo unde sînt celule musculare, adică în special în sectorul arteriolă-microcirculație-venulă. Spasmul ocolește circulația cerebrală, coronară, hipofizo-tiroidosuprarenaliană și diafragmatică, dar sacrifică rinichiul, pielea, spațiul portal și musculatura scheletică (fig. 5.5). O primă consecință este mobilizarea sîngelui (ce stagnează în mod obișnuit în buretele microcirculației subdermice, musculare și splenohepatoenterale) și suntarea unor teritorii care „sustrăgeau" o bună parte din fluxul aortic (rinichiul). Este deci o adevărată „autotransfuzie".

O altă consecință a arteriolo-constricției selective este scăderea presiunii hidrostatice la intrarea în sectorul microcirculației. Presiunea coloidosmotică rămînînd pe primul plan, punctul *izosfigmic* se deplasează spre capătul arteriolar al capilarelor și are loc o „sucțiune" a lichidului interstițial spre venă, de această dată o adevărată „autoper-

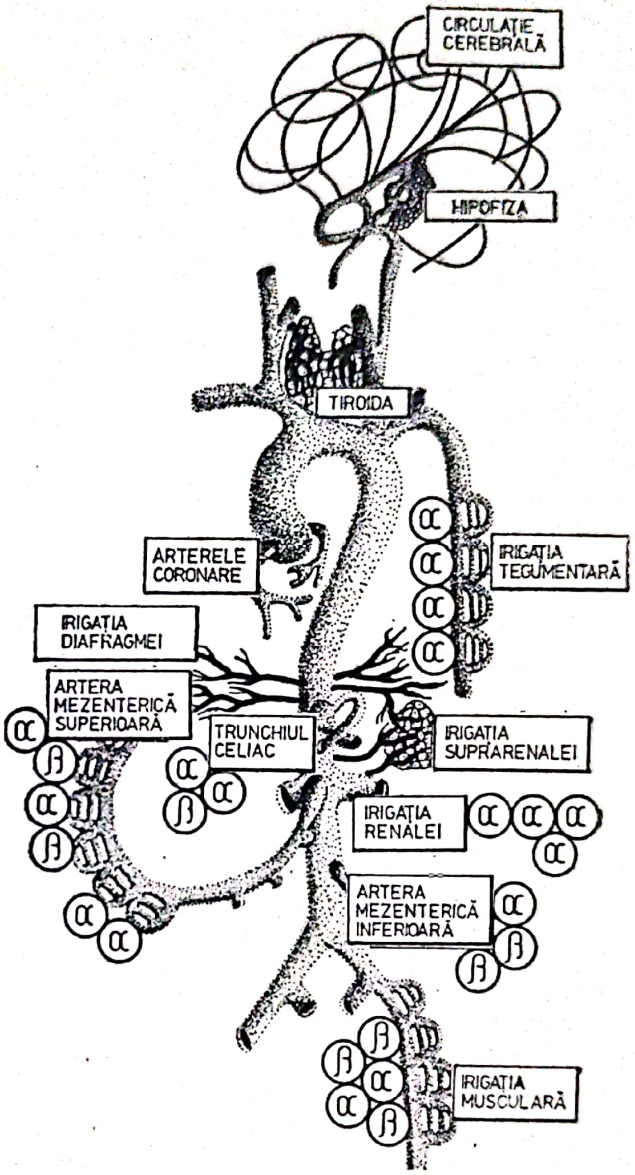


Fig. 5.5. Circulațiile coronară, cerebrală, hipofizară, tiroidiană, diafragmatică și corticosuprarenală nu au rețeaua microcirculației echipată cu receptori α-adrenergici și sînt ocolite de vasoconstricția inițială. Teritoriile sacrificate sînt pielea și rinichiul, care au numai α-receptori. Urmează, ca suferință, circulația splanhnică (unde predomină receptorii α pe intestinul subțire și β pe colon) și apoi masele musculare (unde predomină receptorii β).

fuzie" (fig. 5.6). În acest fel teritoriile sacrificate de la început prin scăderea irigației sînt apoi și „stoarse" de fluidul intercelular.

Scanned with OKEN Scanner

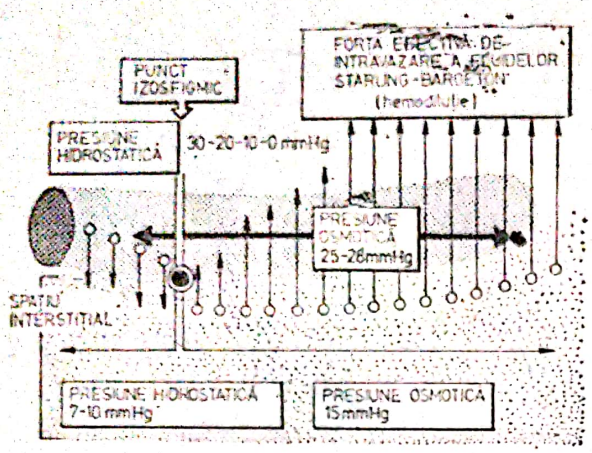


Fig. 5.6. Scăderea rapidă a *PA* la intrarea în ansa capilară (din cauza spasmului sfincterului precapilar) face ca de la valoarea de 20 mm Hg, ce corespunde noului punct izosfigmic, să înceapă mai devreme intravazarea fluidului interstiţial. În acest fel şi aprovizionarea cu nutrimente şi oxigen a ţesuturilor este restrînsă. În mod normal punctul izosfignic este plasat în regiunea mijlocie a ansei capilare.

Acest mecanism de compensare este însă limitat ; avînd loc pe baza gradienţilor *Starling*, aduce un fluid sărac în proteine şi lipsit de elemente celulare *(Ht* scade şi apare hemodiluţia). În 2-3 ore aceste lichide se pierd prin urină, avînd astfel un rol compensator trecător. În plus, spasmul capilarovenular pune sub semnul întrebării realitatea participării la întoarcerea venoasă a acestei donaţii interstiţiale. În fine, în cazul cînd hipovolemia nu se datorează unei pierderi reale de fluid intravascular, ci unei sechestrări interstiţiale, acest mecanism de sucţiune este de la început blocat. În toate situaţiile cu pierdere reală de fluid trebuie înţeles că pătrunderea lichidelor din sectorul interstiţial în spaţiul microcirculaţiei este de fapt un fenomen *bifazic*. Prima fază, trecătoare, a fost amintită mai sus ; cea de-a doua fază, bine susţinută în timp, este *limfatică* şi readuce în circulaţia sistemică un fluid concentrat în proteine (vezi 6.8).

Un alt răspuns hemodinamic imediat este creşterea performanţei cardiace (vezi 5.2).

5.1.3 OSCILAŢIILE HEMODINAMOSTATULUI ÎN ŞOC

Modificările hemodinamice ale primei faze, dirijate exclusiv catecolaminic, sînt apoi potenţate şi completate de descărcarea hormonală centrală şi periferică, acţiunea tuturor acestor mecanisme fiind îndreptată spre refacerea *VSCE* (fig. 5.7).

De fapt, în acest răstimp curentul limfatic găseşte răgazul să recircule proteinele din spaţiul interstiţial. Tot în prima fază debutează şi mecanismele tisulare de creştere a extracţiei oxigenului, ca şi sistemele intracelulare de efort, care execută şunturi metabolice pentru a se adapta la regimul restrictiv al hipoxiei, foarte sever impus unor organe (vezi 8 şi 9).

Dealtfel, întregul lanţ de fenomene adaptative din prima fază nu este specific stării de şoc. În acelaşi mod răspunde organismul şi la un stimul ale cărui caracteristici duc ulterior la instalarea unei *ROPA* armonice, cu deosebirea că în şoc homeostazia se reface anarhic şi cu preţul unor cicatrice periferice ireversibile.

În şoc reacţiile vasculare imediate ale primei faze sînt mult mai *violente, nesincronizate şi întotdeauna incapabile să realizeze adaptarea în mod armonios.* Această primă fază se încadrează distinct ca etapă hemodinamică iniţială de şoc, deoarece se deosebeşte net de de-

Scanned with OKEN Scanner

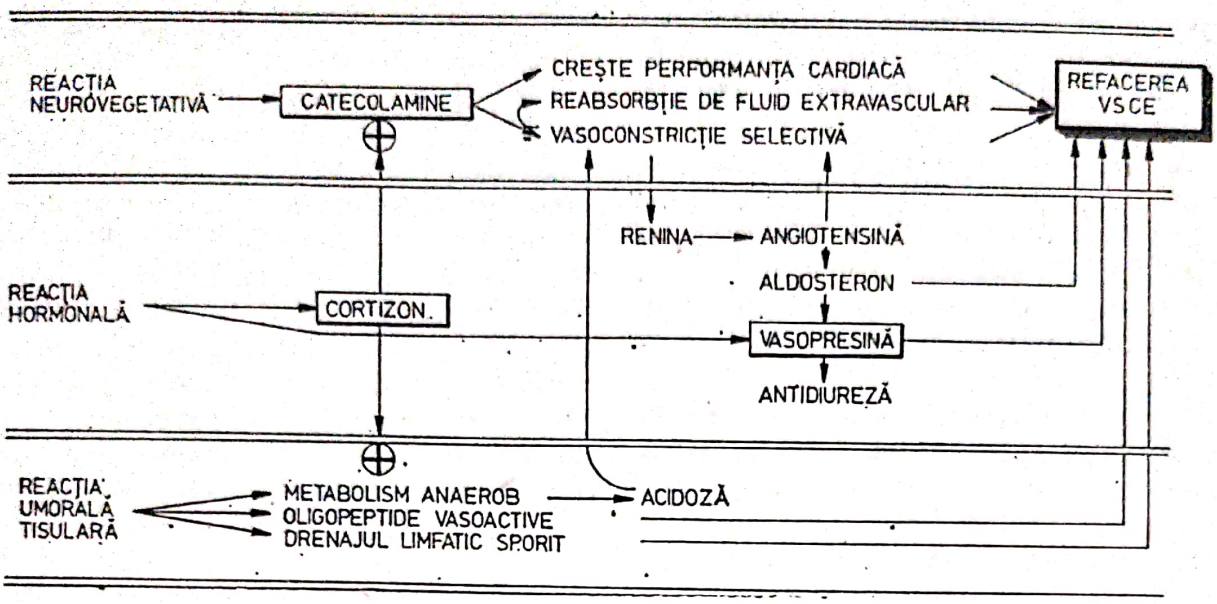


Fig. 5.7. Mecanismele mixte ale reacției imediate de compensare a scăderii *VSCE*.

butul unei *ROPA*, printr-o evidentă *nesistematizare și anarhie.*

Progresiunea agravantă hemodinamică a șocului se datorește faptului că organismul nu poate repara fără sacrificii leziunea inițială.

Catecolaminele, ca și ceilalți *mesageri de alertă* (cortizolul, T_3-T_4 etc.), vor biciui în continuare homeostazia. Nerealizarea compensării endogene a *VSCE* conduce la persistența spasmului vascular; acesta nu va putea fi lizat decît prin creșterea continuă a acidozei. Dar pentru deblocajul acidotic al microcirculației s-a plătit între timp un preț prea mare: *suferința metabolică celulară, adesea ireductibilă.*

Deschiderea microcirculației prin refacerea relativ rapidă a *VSCE*, grație mecanismelor de reajustare hemodinamică imediată, ar duce la o recirculație reală sanguină și la o întoarcere la normal caracteristică unei *ROPA.*

În cazul șocului, deschiderea tardivă, acidotică, a sfincterelor precapilare are un efect agravant, pentru că întinde de fapt o capcană: *se deschide o imensă ecluză, care la capătul venular rămîne obturată și care va sechestra o cantitate de fluid de 3-4 ori mai mare decît în condiții fiziologice; iar aceasta se petrece în plină criză volemică și stop postcapilarovenular.* Este vorba de *pooling-ul*, „băltirea", „sechestrarea" sau faza „anoxiei stagnante". În condiții experimentale (modelul de șoc cu rezervor), deschiderea imensei ecluze a microcirculației este marcată de o spontană sucțiune a sîngelui din balonul rezervor, adică de *„fenomenul de preluare" (taking-up).* Pentru mulți autori abia acest fenomen ar marca debutul real al stării de șoc, ceea ce nu este întrutotul exact. Este adevărat că dacă se reușește terapeutic, experimental sau în clinică o deblocare rapidă a microcirculației din starea de spasm inițial se evită dezvoltarea unei stări tipice de șoc. Așa se și explică dealtfel succesele terapeutice obținute în etapa de șoc reversibil precoce.

S-a mai subliniat însă că faza inițială a unui șoc în dezvoltare di-

Scanned with OKEN Scanner

feră, prin *intensitatea* şi *dezordinea* fenomenelor sale, de orice altă etapă de *ROPA*, care este *spontan* armonică.

A aprecia că deschiderea asimetrică a microcirculaţiei este debutul şocului înseamnă a considera şocul numai ca o *complicaţie* a *ROPA* şi a-i nega acestuia rădăcinile sale etiopatogenice cu mult mai profunde.

În clinică trebuie evaluată de la început gravitatea unei stări lezionale generatoare de şoc şi nu numai de o *ROPA* armonică. Dealtfel însăşi deschiderea agravantă a ecluzei microcirculaţiei se face prin acidoză, care trădează deja o suferinţă metabolică intensă, caracteristică şocului.

De aceea apariţia pooling-ului marchează de fapt hotarul dintre stadiul de şoc reversibil precoce şi şocul reversibil tardiv şi reprezintă un moment agravant esenţial în evoluţia stării de şoc.

Ulterior, fenomenele dinamicii vasculare trec pe al doilea plan, modificările reologice ale fluidului sanguin şi cele metabolice celulare dobîndind întîietate fiziopatologică. Dacă dispunerea eritrocitelor în rulouri *(sludge)* a putut fi remarcată la mai puţin de cinci minute de la debutul exanguinării [47], modificările reologice esenţiale se produc abia după deschiderea acidotică a microcirculaţiei (vezi 7). Stagnarea şi acidoza pregătesc terenul apariţiei *coagulării intravasculare diseminate (CID), care va trasa al doilea hotar dintre etapele evolutive ale şocului : între stadiul de şoc reversibil tardiv şi cel reversibil refractar. CID* va conduce la o colmatare trombotică a microcirculaţiei şi la o suferinţă celulară agravantă, apărînd adevărate blocaje şi necroze intraviscerale.

Urmează imediat etapa *coagulopatiei de consum,* aproape întotdeauna intricată cu hiperfuncţia *sistemului fibrinolitic,* care va putea retubuliza microcirculaţia chiar şi în sectorul postcapilarovenular ; dar fenomenul este tardiv, fiindcă faza de liză a cheagurilor a păşit stadiul final al stării de şoc (cu tendinţă ireversibilă), deoarece în tot acest timp suferinţa celulară a produs cicatrice locale şi sistemice irecuperabile.

5.2 CORDUL DE ŞOC

În şoc, cordul fie că nu poate pompa ce primeşte (şoc cardiogen), fie că nu primeşte suficient fluid pentru a-l introduce în circulaţie (şoc noncardiogen) (vezi 12.6). Într-un organism în stare de şoc cordul interesează atît ca pompă sistemică, cît şi ca viscer, şocat la rîndul său.

Debitul cardiac *(DC)* depinde de următorii factori, care, izolaţi sau grupaţi, pot fi afectaţi în şoc :

- întoarcerea venoasă ;
- forţa miocardică (inotropismul ;
- eficienţa aparatului valvular ;
- frecvenţa (batmotropismul) ;
- ritmicitatea (cronotropismul) ;
- conductibilitatea sistemului nodal (dromotropismul) ;
- rezistenţa periferică.

La această enumerare se pot adăuga şi eventualele medicamente administrate anterior pacientului. Intrinseci sau extrinseci, toţi factorii menţionaţi se pot exprima patologic prin scăderea performanţei cardiace, cu corolarul său imediat — scăderea *VSCE*.

Scanned with OKEN Scanner

5.2.1. FACTORII INTRINSECI

Factorii intrinseci trebuie înțeleși în adîncimea lor funcțională infracelulară.

Substratul contractil este, ca și la mușchiul striat scheletal, țesătura proteică a *miozinei* și a *actinei*, la care se adaugă *troponina* (ca reglator alosteric al acțiunii Ca^{++} pe sistemul contractil) și *α-actinina*. În miocard proteinele contractile se organizează în miofilamente, omogenizate într-o textură străbătută de șiraguri mitocondriale și septuri sarcoplasmice; se formează o geometrie spațială particulară, a cărei rațiune energetică este deocamdată numai bănuită. Macroscopic, prin glisarea, spiralarea, torsionarea, lateralizarea etc. miofilamentelor (depinde de teoria acceptată) se produce micșorarea reversibilă a segmentelor musculare, adică fenomenul *contracției*.

Mult mai interesant este însă mecanismul cuplului excitație-contracție care se rezumă astfel:

Potențialul de acțiune, generat la *pace-maker*-ul nodulului sinoatrial, este generalizat de țesutul nodal și se propagă prin curenți ionici de-a lungul sarcolemelor, interiorizîndu-se prin invaginările lor tubulare; la acest nivel se eliberează ionii de calciu din cisternele sarcoplasmice, dar mai ales — pentru miocard — din discurile intercalare și chiar din mitocondrii (fig. 5.8). Această „pulbere" de ioni calcici se leagă de troponină, care inițiază modificările actomiozinice ce au ca efect contracția. Pompele de Ca^{++} vor readuna ionii în depozitele lor; așadar ionii de calciu cuplează sistemele cardiace electrice și mecanice, iar activitatea *ATP*-azică a miozinei sudează și sistemul energetic metabolic într-o funcționalitate complexă.

Pentru realizarea funcției sale, miocardul beneficiază de cîteva particularități ionice, metabolice, circulatorii și reglatorii. Contractilitatea necesită anumite concentrații de Ca^{++} și de Na^{+}, ritmicitatea de Ca^{++} și de K^{+}, excitabilitatea de K^{+} și de *p*H. De aceea în șoc miocardul va suferi mult din cauza numeroaselor asimetrii ionice sistemice.

Se știe că automatismul cardiac depinde de permeabilitatea crescută pentru Na^{+} a membranelor celulelor nodale; ele permit o spontană și ritmică scădere a potențialului de repaus pînă la nivelul critic de declanșare endogenă a unui potențial de acțiune. S-ar putea ca acest automatism să fie balansat și de oscilația permanentă a ionilor calcici între mitocondrii și miofilamente. Efectul inotrop pozitiv al glicozizilor cardiaci și al epinefrinei s-ar datora, pe lîngă acțiunii anti-*ATP*-azică, și creșterii calcofinității sistemelor de depozit intrasarcoplasmatic (efect β_1 specific). Inhibitorii β_1-receptorilor ar acționa tocmai prin scăderea permeabilității membranare pentru Ca^{++} [75]. Cuantele de acetilcolină, eliberate de nervul vag, ca și cele de norepinefrină și de epinefrină, eliberate de filetele postganglionare simpatice acționează pe nodulul sinoatrial, influențînd concentrațiile ionice.

Particularitățile ionice îi conferă miocardului și cunoscutele sale sensibilități: acidoza (prin blocare de Ca^{++}) scade performanța cardiacă, retenția sodică accelerează ritmul cardiac, iar retenția potasică îl frenează.

Scanned with OKEN Scanner

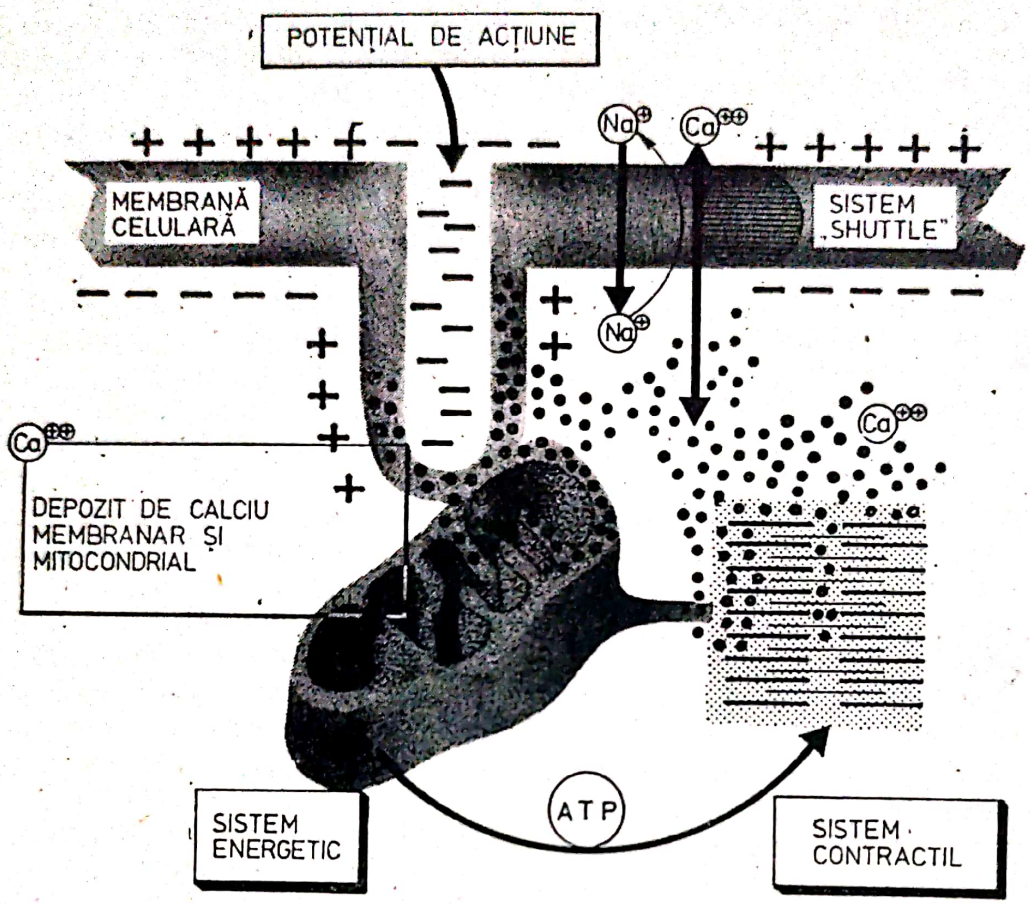


Fig. 5.8. Potenţialul de acţiune determină intrarea Na^+ în celulă şi inversarea polarizării membranate. Ionii de Ca^{++} sînt respinşi din depozitele lor (cisterne reticulare şi mitocondrii) şi vor inunda sistemul contractil, alimentat energetic de *ATP*. După contracţie intervin rapid sistemele de transport al ionilor de calciu spre depozite şi al sodiului spre exteriorul celulei (în locul sodiului este introdus calciul extracelular, care înlocuieşte pierderile întregului ciclu).

5.2.2 METABOLISMUL CORDULUI ÎN ŞOC

Pentru a-şi realiza performanţele contractile cordul are nevoie şi în şoc de un flux coronar de cel puţin 250 ml/min (1/20 din *DC*) cu un sînge de calitatea a cel puţin 12 g *Hg*%. Aceasta îi permite un metabolism cu numeroase particularităţi :

(i) în stare obişnuită, glucoza este o sursă minoră de metabolism cardiac (11 g glucoză pe zi) ; în schimb lipidele dau peste 60% din energetica zilnică a cordului ;

(ii) pentru cord prima sursă energetică o formează oxidarea *AGL* ;

(iii) piruvatkinaza este inhibată de *AGL*, care îşi impun astfel calea lor spre acetatul activ ;

(iv) glicerolul nu poate fi utilizat, neexistînd glicerolkinaza ;

(v) sistemul hexokinazei este la cord mai puternic decît al fosforilazei, astfel încît este folosită de predilecţie glucoza exogenă (hipoxia din starea de şoc stimulează şi mai mult hexokinaza miocardică) ;

(vi) *LDH este reprezentată printr-o izoenzimă tetramerică, mai apţă*

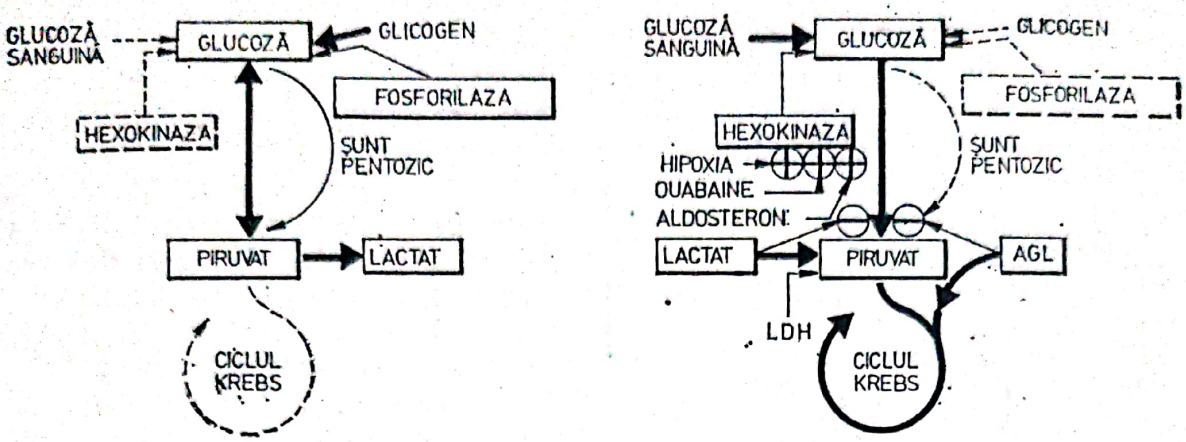


Fig. 5.9. Particularităţile metabolice în şoc ale :
a — muşchiului scheletal şi *b* — ale muşchiului cardiac.

să transforme lactatul în piruvat decît invers (vezi 9.3) ;

(vii) lactatul şi piruvatul traversează liber membrana celulară şi nu depind de insulină ; *cordul consumă 10 g lactat pe zi şi de zece ori mai puţin piruvat* ;

(viii) ciclul pentozelor, destinat sintezelor, nu este bine reprezentat în cord ; totuşi cordul se hipertrofiază lent prin creşterea sintezei proteice, fenomen care se ştie că poate fi inhibat cu imunosupresive atunci cînd este nedorit (transplante) [4, 53, 106] ;

(ix) glicogenul (9 mg/g în ţesutul proaspăt) este strîns legat de proteine ; hidrolizează mai rapid numai în şoc dînd *G-1-P* ; reacţia e direcţionată de o fosforilază nu prea abundentă, activată de *AMP*-ciclic, la rîndul lui activat de epinefrină şi de glucagon, de Ca^{++} şi de un factor proteic încă necunoscut ;

(x) glicozizii cardiaci cresc permeabilitatea membranei pentru glucoză şi accelerează fosforilarea.

Aceste particularităţi conduc predominant liniile metabolice (arătate în fig. 5.9), care permit cordului o bună funcţionare în condiţiile hipoxice din şoc. Pe de o parte, beneficiind de circulaţie preferenţială, cordul dispune de un ciclu *EMK* multă vreme activ, iar pe de alta ca sursă energetică se poate *utiliza lactatul, pentru restul celulelor din organism acesta fiind un deşeu periculos.*

În plus, enzima glicerol-1-P-dehidrogenaza (stimulată în şoc de hormonii tiroidieni T_3-T_4) este capabilă să furnizeze $NADH_2$ intramitocondrial pe o cale scurtată ; acesta va fi utilizat în *COF*, atît timp cît hipoxia nu va afecta şi miocardul (fig. 5.10). Este o sursă energetică foarte rapidă, specifică miocardului.

5.2.3 REGLAREA PERFORMANŢEI CARDIACE

În general, cordul îşi sporeşte debitul prin două mecanisme economice (alungirea fibrei miocardice şi îmbunătăţirea eficienţei metabolice) şi un mecanism neeconomic (creşterea frecvenţei). În şoc inima îşi adap-

Scanned with OKEN Scanner

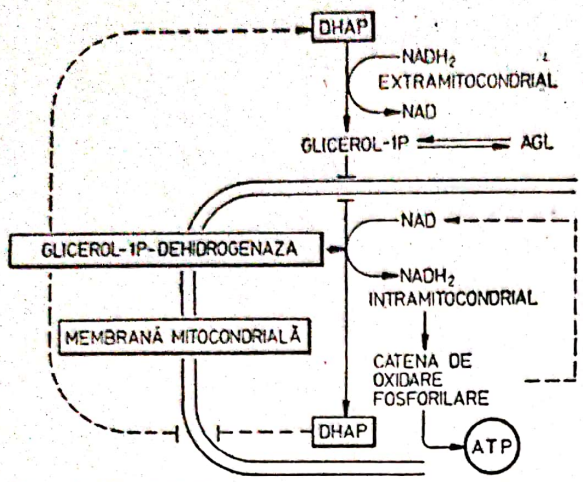


Fig. 5.10. Dihidroxiacetonfosfatul *(DHAP)* este redus la glicerol-1-*P*, care în mitocondrie este oxidat de enzima glicerol-1-*P*-dehidrogenaza, hidrogenii obţinuţi fiind purtaţi de $NADH_2$ în *COF*.

tează modul de funcţionare prin *exagerarea* aceloraşi mecanisme intrinseci şi extrinseci, nervoase şi umorale, pe care le utilizează obişnuit (fig. 5.11).

Mecanismele intrinseci care influenţează mai ales forţa miocardului sînt :

(i) *autoreglarea heterometrică Frank-Starling*, ce constă în creşterea aportului de sînge datorită sporirii forţei de contracţie prin alungirea fibrelor miocardice (dilataţie tonogenă). Solicitarea cardiacă excesivă duce apoi la dilataţie miogenă, cu creşterea volumului diastolic şi scăderea debitului-bătaie ;

(ii) *autoreglarea homeometrică* presupune modificări ale vitezei maximale de scurtare a fibrelor ; explicaţia constă în creşterea randamentului metabolic prin pierderi de K^+ din celule şi îmbogăţire în Ca^{++} ;

(iii) *autoreglarea intrinsecă a ritmului* ; reîntoarcerea venoasă comprimă nodulul sinoatrial şi dă probabil o creştere a permeabilităţii membranare (reflexul *Bainbridge*).

Mecanismele extrinseci influenţează mai ales frecvenţa. La o alură cardiacă de peste 180 bătăi pe minut tahicardia devine nocivă. Aceste mecanisme sînt :

(i) *reglarea neurochimică*, realizată prin efectorii vegetativi (acetilcolină şi catecolamine) descărcaţi îndeosebi în regiunea nodulului sinuzal de către filetele vagale şi ale plexului simpatic *Wrisberg* ;

(ii) *reglarea umorală directă* pe fibra cardiacă, prin concentraţiile plasmatice de catecolamine, T_3-T_4, H^+, acid lactic, O_2, CO_2, K^+, Na^+, Ca^{++} etc. ;

(iii) *reglarea umorală indirectă* se realizează prin influenţarea centri-

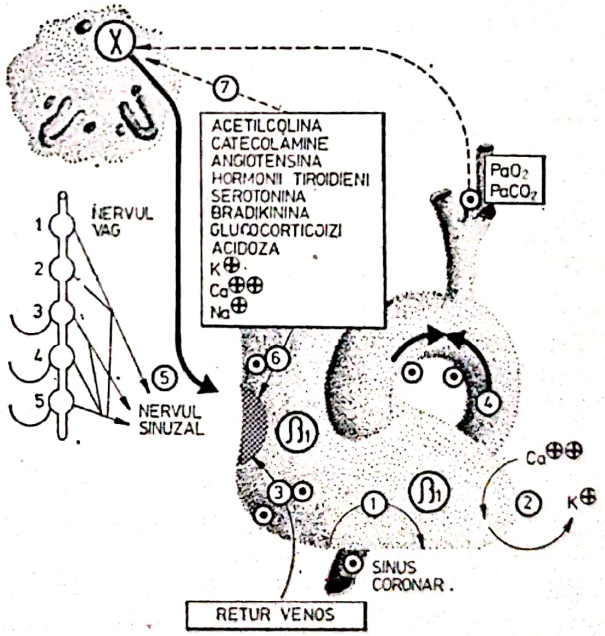


Fig. 5.11. Mecanismele reglării performanţei cardiace. În figură sînt marcaţi receptorii atriului drept, venelor cave, glonusului caratodian, sinusului coronar, crosei aortice şi venelor pulmonare :

1 — mecanismul de autoreglare heterometrică *Frank-Sterling* ; *2* — autoreglarea hemoometrică ; *3* — autoreglarea intrinsecă a ritmului (reflexul *Bainbrider*) ; *4* — mecanismul dinamic al reglării prin variaţia rezistenţei la ejecţie ; *5* — reglarea neuronală vegetativă ; *6* — reglarea neuronală directă ; *7* — reglarea neuronală indirectă.

lor nervoşi de pe planşeul ventriculului IV (aria interobexvestibulară) ca şi a spaţiului hipotalamic de către catecolamine, angiotensină, histamină, serotonină, kinine şi concentraţiile plasmatice de H^+, CO_2 şi O_2.

5.2.4 AFECTAREA PERFORMANŢEI CARDIACE

În şoc, tulburările de flux coronarian sînt interpretate diferit de către cele două mari şcoli, deosebite după cum consideră insuficienţa cardiacă ca factor iniţial de ireversibilitate al şocului sau ca factor terminal de ireversibitate, dependent de scăderea *VSCE*, care este *primum movens* [5, 15, 21, 72]. Deşi parcurs în sensuri diferite, se pare că este vorba de acelaşi drum al fundamentalului cerc hemodinamic dintotdeauna, din care niciodată nu s-a putut studia un segment izolat, decît artificial, şi deci inutil.

În practică este mai bine să se considere drept pasageră şi incompletă reacţia hemodinamică iniţială (care favorizează axa cord-encefal) şi *să se protejeze terapeutic, de la început, fluxul coronar şi sistemul electromecanic cardiac.* Persantinul (coronarodilatator electiv) utilizat de la debut la un lot de cîini cu şoc hemoragic a prelungit semnificativ durata supravieţuirii [45].

Dintre *tulburările de ritm şi de conducere*, în şoc au importanţă modalităţile de producere ale *stopului cardiac*; acesta presupune oprirea cordului survenită brusc, indiferent de procesul fiziopatologic [67]. Opririle terminale ale unor afecţiuni cronice evolutive sînt astfel excluse. Mecanismele stopului cardiac sînt:

(i) *asistolia* (absenţa activităţii electrice pe *ECG*);

(ii) *disociaţia electromecanică*, ce corespunde unor leziuni morfofuncţionale importante şi este greu de combătut (activitatea electrică pe *ECG* este prezentă);

(iii) *fibrilaţia ventriculară*, manifestată printr-o activitate electrică anarhică pe *ECG*. Pe lîngă fibrilaţia ventriculară, trebuie considerate de aceeaşi gravitate şi tahicardia paroxistică ventriculară şi *flutter*-ul ventricular, care scad brutal *DC* şi conduc rapid la stop cardiac.

Monitorizarea electronică este unicul seismograf al semnelor premonitorii tulburărilor grave de ritm [10, 14, 26].

În şoc, cauzele apariţiei stopului cardiac sînt multiple: hipovolemia, hipoxia, ventilaţia insuficientă sau exagerată, embolia pulmonară, tromboza coronariană, acidoza (care scade calcemia şi deci şi inotropismul conducînd la fibrilaţie ventriculară şi disociaţii electromecanice), supraproducţia de corticoizi — ce creşte cardiotoxicitatea catecolaminelor —, dezechilibrele electrolitice, drogurile folosite intempestiv etc. Rezumînd, reiese gravitatea sintropică a celor trei mari coeficienţi patogenici chimici: *hipoxia, hipercarbia* şi *acidoza.*

Tonusul şi activitatea fibrei cardiace depind de concentraţiile ionice intra şi extracelulare, în special pentru H^+, Na^+ şi K^+. Creşterea concentraţiei H^+ (acidoza metabolică din şoc) provoacă o hipokaliciţie cu hiperkaliemie, care conduce la depolarizare cu atonia şi epuizarea fibrei cardiace. Acelaşi efect îl au şi hipovolemia, hipoxia şi hipercarbia. Se folosesc în acest caz repolarizantele: glucoza, insu-

Scanned with OKEN Scanner

lina, neuroganglioplegicele, β-excitantele, citocromul *c* etc.

Alcaloza hipocapneică dă o hiperpolarizare şi scade tonicitatea prin relaxarea fibrei cardiace. Numai în astfel de cazuri norepinefrina (prin depolarizare) poate fi utilă.

Şi în cursul unei stări de şoc cu debut noncardiogen pot apărea embolii şi tromboze coronariene. În prezent, în faţa unui infarct miocardic cu stare de şoc considerată refractară la orice altă terapeutică se trece la atacul chirurgical al leziunii de necroză sau la revascularizări, cu rezultate bune în aproximativ 50% din cazuri [7] (vezi 12.6).

Existenţa unor leziuni cardiace directe trebuie căutată la toate categoriile de şocaţi ; plăgile se recunosc uşor şi sînt de competenţă chirurgicală. Mult mai dificilă este însă recunoaşterea unei *contuzii miocardice*, care trebuie bănuită în special la toţi traumatizaţii toracici. Durerea toracică inexplicabilă, tahicardia, modificările *ECG*, eventual şi transaminazele crescute conduc la diagnostic, tratamentul fiind cel al unui infarct miocardic tipic, mai puţin anticoagulantele [9, 38].

Apariţia, demult bănuită, în circulaţia sistemică a unor factori toxici, depresori miocardici, de origină plasmatică, şi *SRE* este mereu obiectivată prin izolarea acestora în aproape toate formele de şoc. Specific cordului pare să fie un octopeptid cu greutatea moleculară cuprinsă între 800 şi 1 000, denumit *factor depresor miocardic (FDM)* şi fabricat, probabil, de pancreasul ischemic [58]. De la acest reputat „reactor de polipeptide" se pare că *FDM* împrumută calea limfatică, deoarece derivarea externă a ductului toracic a protejat cordul animalelor şocate. De asemenea, *FDM* poate fi epurat prin dializă, găsindu-se în concentraţii ridicate în lichidul dializat [70]. S-a stabilit că *FDM* face parte din marea *familie a hidrolazelor lizozomiale* şi nu este similar nici unei alte oligopeptide vasoactive cunoscute pînă în prezent (vezi 7.4.5).

O experienţă simplă a condus recent la o idee aparent paradoxală : producîndu-se ischemie gastrointestinală la cîini, s-a găsit un paralelism între letalitate şi focarele hemoragiconecrotice miocardice depistate. S-a presupus că un factor util bunei funcţionări a sistemului miocardic şi a microcirculaţiei splanhnice ar dispare în fazele de şoc tardiv, conducînd la ireversibilitate [18]. Ideea că pe lîngă apariţia unor produşi toxici în şoc are loc şi *dispariţia unor factori trofici* trebuie subliniată.

S-a observat experimental că în şocul hemoragic apar două tipuri de leziuni miocardice : hemoragii şi necroze subendocardice, precum şi leziuni zonale miocardice. În acelaşi timp s-a remarcat şi că după administrarea hiperbară de oxigen, deşi se previne creşterea lactatului şi piruvatului în sinusul coronar, leziunile miocardice nu se ameliorează. Se pare că nu hipoxia, ci forţarea inotropismului miocardic, împreună cu tahicardia şi scăderea volumului ventricular, ar putea fi răspunzătoare de leziunile tisulare cardiace [78].

5.3 FLUXURI REGIONALE

Reţeaua vasculară are o arborizaţie sectorială dispusă în paralel care respectă angiometria filoontogenetică. Aceasta permite ca un compartiment avariat să poată fi chiar

Scanned with OKEN Scanner

abandonat fără să condiţioneze existenţa sistemului în ansamblu (vezi 5.25). Despre modul cum sînt redistribuite fluxurile viscerale în şoc s-au emis mai multe păreri :

(i) scăderea DC ar fi cauza primară, iar răsunetul în pediculii vasculari ar depinde numai secundar de rezistenţele specifice regionale [15] ;

(ii) modificarea rezistenţelor regionale la flux prin vasoconstricţia selectivă este factorul principal [83, 85] ;

(iii) tulburarea circulaţiei viscerale începe înaintea vasoconstricţiei, datorită modificărilor reologice [66, 86].

Realitatea este rezultatul acţiunii combinate a tuturor acestor factori, fiecare dintre ei putînd fi mai important pentru o anumită varietate de şoc.

Distribuţia fluidului intravascular depinde de o multitudine biologică de factori, care, de fapt, începe cu cei anatomici. Urmează răspîndirea histologică a receptorilor celulelor musculare ale patului vascular (fig. 5.5).

Fluxul sanguin este asigurat de presiunea centrală, care împinge sîngele în aval, unde rezistenţa microcirculaţiei îl împiedică să-şi continue drumul. Milioanele de capilare, care formează staţiile esenţiale de schimb cu celula, sînt ca o dantelă fină cu numai cîteva bucle deschise alternativ. În mod normal sistemul arterial conţine aproximativ 15% din sîngele circulant, în timp ce sistemul venos, 80% microcirculaţia (a cărei secţiune transversală este de 1 000 de ori mai mare decît a aortei) conţine în funcţionare obişnuită 5% din volumul sîngelui circulant.

Distribuţia regională a sîngelui diferă cu importanţa vitală a organelor. Astfel, ficatul şi aria splanhnică conţin aproximativ 20% din volumul circulant total, iar inima, plămînul, vena cavă superioară şi aorta toracică, circa 25%. Sîngele din aceste două sisteme reprezintă *volumul central,* care, în condiţii de şoc, asigură o întoarcere venoasă şi un *DC* adecvat, compensînd pînă la un punct eventualele pierderi acute de *VSCE.* Cele două sisteme sanguine, arterial şi venos (numite şi sisteme de înaltă şi de joasă presiune), răspund în mod diferit la aportul de masă sanguină. Sistemul arterial îşi creşte *presiunea* la un aport de lichide moderat, pe cînd sistemul venos îşi măreşte *capacitanţa,* presiunea sa crescînd foarte lent.

Sistemul arterial reglează presiunea şi distribuţia regională a fluxului prin schimbări ale rezistenţelor periferice. Întrucît toate paturile vasculare împart aproape aceeaşi presiune, fluxul în fiecare pedicul visceral reflectă *rezistenţa totală* a fiecărui organ.

Capacitanţa sistemului circulator elastic este definită prin relaţia dintre volumul sanguin din sistem şi presiunea medie. Ea poate fi la fel de importantă ca valoarea absolută a volumului sanguin, iar relaţia dintre volum şi capacitanţă este esenţială pentru menţinerea *VSCE.* Faptul este ilustrat de aşa-zisul şoc izovolemic, în care o mare parte din sînge este *sechestrat* în paturile vasculare viscerale. Capacitanţa sistemului vascular este variabilă. În situaţii speciale (antrenament fizic, altitudine, sarcină) se produce o creştere a capacitanţei vasculare, pe cînd în situaţii de clinostatism prelungit (şoc cronic) capacitanţa se reduce.

Scanned with OKEN Scanner

Se consideră că atît timp cît vasomotricitatea centrală şi periferică este păstrată nu se produc variaţii semnificative de flux sau de presiune dacă volumul sanguin nu se reduce cu valori mai mari de 10-15%.

5.3.1 RELAŢIA FLUX-PERFUZIE TISULARĂ

Ejectarea conţinutului celor două ventricule se face în circuite cu presiuni, lungimi, secţiuni şi rezistenţe diferite, după particularităţile lor histofuncţionale. De aceea, pentru a asigura constanţa fluxului, vitezele de curgere vor varia mult de-a lungul circuitelor.

În relaţia :

$$\textit{debit de volum} = \frac{\textit{presiunea medie}}{\textit{rezistenţă}} \times \textit{viteză},$$

pe parcursul circulaţiei sistemice se produc modificările ilustrate de fig. 5.12. Presiunea medie scade mereu, cel mai abrupt gradient fiind la barajul arteriolar; 80% din rezistenţa periferică totală este dată de arteriole şi de sectorul de rezistenţă al microcirculaţiei, iar 20%, de sectorul venular şi venos. În regiunea arteriolară, unde presiunea medie scade şi rezistenţele sporesc viteza creşte de aproape zece ori, pentru a asigura străbaterea aceluiaşi flux care a luat startul din ventriculul stîng. În tubii capilari, ai căror pereţi sînt lipsiţi de celule musculare, rezistenţa este minimă, ceea ce permite reducerea vitezei pentru a facilita schimburile. De fapt, rezistenţa scade şi ca urmare a lărgirii enorme a ariei de perfuzie. În sectorul venulovenos aria transversală se restrînge şi rezistenţa creşte lent (fără a atinge însă valorile din sistemul arteriolar), astfel că şi viteza sporeşte treptat.

Pentru circulaţia sistemică rezistanţa totală periferică este de 1 512 ± 418 dyne/s/cm², iar pentru circulaţia pulmonară, de 250 dyne/s/cm².

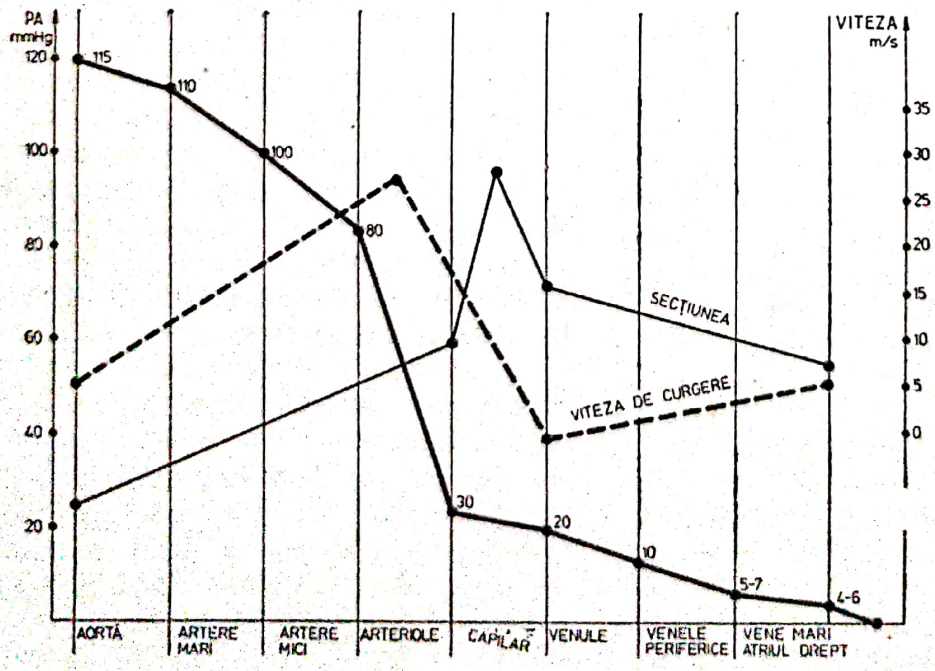


Fig. 5.12. Graficul de variaţie a cîtorva parametri hemodinamici generali.

Mai simplu, rezistanța se poate exprima cu formula :

$$\frac{PA_{mediu}}{DC},$$

ceea ce pentru circulația sistemică înseamnă $\frac{100 \text{ mm Hg}}{100 \text{ ml/s}} = 1$ unitate de rezistanță periferică, iar pentru circulația pulmonară 0,12 unități de rezistanță [74, 101].

Valoarea rezistanței periferice nu poate exprima reajustările regionale care, făcute în plus și minus, aduc modificări adeseori intraductibile global. De aceea redistribuțiile violente din primele faze de șoc sînt ușor de realizat în organism. Numai în cîteva regiuni sînt rezistanțe în serie (*rete admirabilis* la rinichi și circulațiile portale) și aduc particularități locale importante.

Experimentările și studiile clinice au adunat cu timpul date la început aparent disparate : prin observare directă intraoperatorie și microcinematografiere s-a vizualizat fluxul regional ; cu transductori montați pe catetere s-au cules valori viscerale ale presiunii sanguine ; cu debitmetre s-au măsurat fluxurile ; prin determinarea capacității de spălare a ionilor de hidrogen tisulari (*wash-out*) s-a stabilit eficiența perfuziei.

Există însă diferențe între speciile de animale ca și între metodele și tipurile de șoc experimental. De asemenea, o importanță majoră o au particularitățile microcirculației și rezistența la ischemie a fiecărui țesut (tabelul 5.1).

Tabel 5.1 PARTICULARITĂȚI HEMODINAMICE ȘI METABOLICE VISCERALE (modificat după *Fulton*)

	Fluxul sanguin		Consumul de oxigen ml/100 g/min	Procentajul total		Timpul de instalare a necrozei în anoxie (în minute)
	ml/min	ml/100 g/min		față de debitul bătaie	față de consumul total O_2	
Inimă	250	84	9,7	4,7	11,6	20 (90 în hipotermie)
Creier	750	55	3,3	13,9	18,4	3 (la 10 secunde se pierde conștiența)
Rinichi	1 200	420	6	23,3	7,1	60 —
Ficat	1 500	57,7	2	27,8	20,4	30 —
Mușchi scheletic	850	2,7	0,2	15,6	20,0	60 —
Piele	450	12,8	0,3	8,6	4,8	— —
Pancreas	—	—	—	—	—	30-60 —
Tiroidă	—	500	—	—	—	— —

În actuala etapă de cunoaștere se pot reține totuși cîteva date :

Criteriul presional sistemic este indirect, dar încă păstrat în practică cu valoare orientativă. Se pare că sub 75 mm Hg suferă sigur rinichiul și intestinul, sub 35 mm Hg plămînul și cordul, sub 30 mm Hg creierul, iar sub 20 mm Hg perfuzia nu mai este asigurată pentru nici un teritoriu tisular [32]. Rezultă că în șoc perfuzia a trei organe este

Scanned with OKEN Scanner

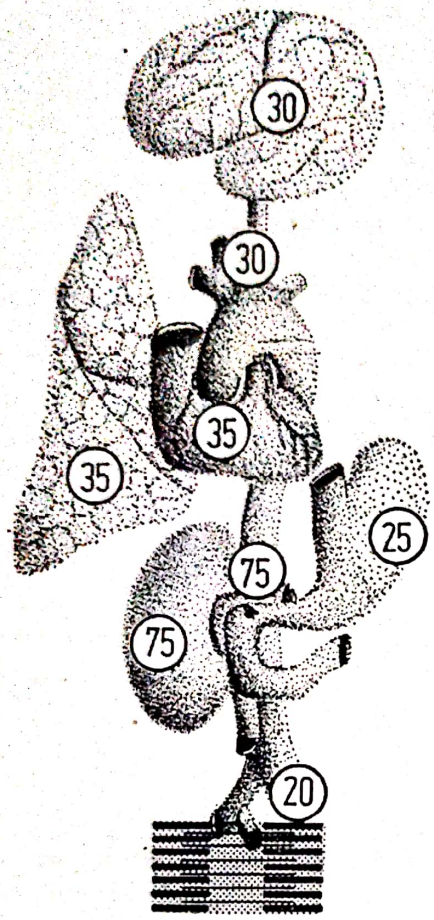


Fig. 5.13. Presiunile critice de închidere (în mm Hg) pentru diferite viscere.

obligatorie: creier, cord, plămîn (fig. 5.13). Dacă se consideră momentul cînd scăderea *DC* este de 50%, valorile sistemice ale *PA* au o împrăştiere neomogenă în pediculii viscerali, care scapă oricărei corelaţii [82]. Fluxul tisular este deci nevoie să fie cercetat direct.

Criteriul fluxului tisular se impune, deoarece, pe lîngă *PA*, în relaţie se introduce şi *rezistanţa tisulară totală*, de care depinde *presiunea critică de închidere* a circulaţiei regionale, aşa cum au demonstrat-o cifrele menţionate mai sus. Faptul că *într-un teritoriu tisular fluxul scade în pediculul său arterial mult mai rapid decît PA* subliniază importanţa rezistanţei tisulare (care include micşorarea prin vasoconstricţie a diametrului tubular, creşterea presiunii transmurale şi a viscozităţii fluidului). O pierdere de sînge total variind între 20 şi 40% (ceea ce corespunde la o scădere a *DC* pînă la 50% şi a *PA* pînă la 75-50 mm Hg) conduce la:

- scăderea fluxului celiac cu 33% (mucoasa gastrică pare cea mai sensibilă);
- reducerea fluxului în artera mezenterică superioară cu 35% (de la 11% din *DC* la 7%);
- scăderea fluxului renal cu 50%;
- creşterea fluxului coronar cu 30% *(Golden)*.

Criteriul eficienţei perfuziei tisulare. Numeroase experimentări au stabilit că dacă fluxul scade cu 20-30% în arterele mezenterică, renală, femurală şi axilară oxigenarea tisulară scade cu 40-60% [80]. *Deci, aşa cum fluxul nu se reflectă în valorile PA nici oxigenarea tisulară nu se reflectă cu fidelitate în valorile fluxului.*

Numai determinarea concentraţiei ionilor de hidrogen cu un electrod de platină permite evaluarea *clearance*-ului tisular, adică eficienţa spălării funcţiilor acide eliminate de metabolismul celular [71, 105].

5.3.2 PARTICULARITĂŢILE FLUXURILOR REGIONALE

Tehnicile curente folosite pentru aprecierea cantitativă a fluxului sanguin regional sînt mai greu aplicabile la şocaţi. O serie de date cum sînt: *ECG, EEG*, fluxul urinar, ple-

Scanned with OKEN Scanner

tismografia periferică, temperaturile centrale, *PVC* etc., coroborate cu determinarea *DC* și a *VSCE*, pot da însă relații suficiente despre fluxurile regionale. Au fost astfel clarificate cîteva sisteme particulare de autoreglare a fluxurilor regionale (fig. 5.14).

Circulația splanhnică. Creșterea $P_a CO_2$ în artera mezenterică superioară și în trunchiul celiac sporește fluxul sanguin în aceste teritorii (determinat prin *clearance-ul* la ^{85}Kr al microcirculației în mucoasa gastrică) [2]. Acest efect este direct și nu imediat prin scăderea *p*H-ului; diminuarea terapeutică bruscă și excesivă a $P_a CO_2$ poate agrava hipoxia splanhnică.

Administrarea de glicol, în perfuzie, sau de sînge hemolizat are un efect disociat; fluxul crește în artera mezenterică superioară, dar scade în artera renală, agravînd starea rinichiului. În artera hepatică se pare că fluxul scade mai lent decît în arterele mezenterice superioară și inferioară. Dealtfel, în trunchiul celiac (vecin cu arterele diafragmatice, întotdeauna privilegiate) fluxul suferă mai puțin, sacrificiul de flux începînd de la arterele renale și mezenterice.

Se pune problema dacă vasoconstricția poate fi atribuită numai clasicei „descărcări excesive de catecolamine" sau dacă suprarenala și corticala, rinichiul (izvorul de renină) și hipofiza (depozitul de vasopresină) joacă și ele vreun rol real. Pentru artera mezenterică superioară s-a demonstrat (la pisică, prin ablații combinate) că *angiotensina* și *vasopresina* sînt primele răspunzătoare de creșterea rezistenței în

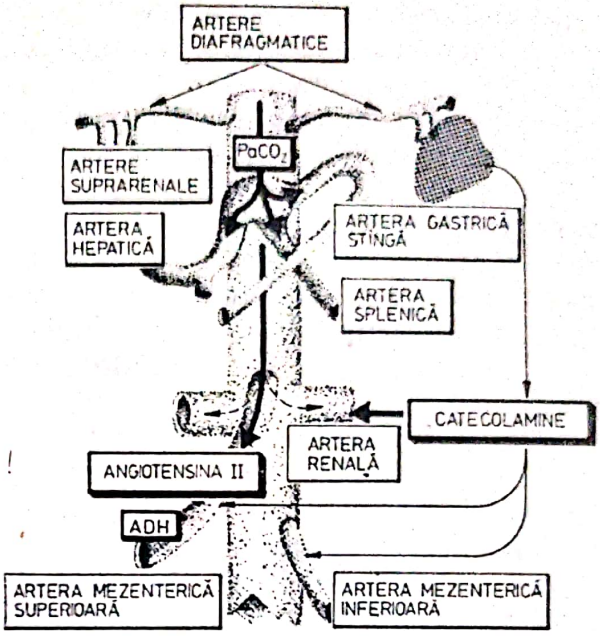


Fig. 5.14. Creșterea concentrației aortice de gaz carbonic sporește fluxul în trunchiul celiac și artera mezenterică superioară. Creșterea fluxului în artera mezenterică superioară sustrage o parte din fluxul arterelor renale. La hipercatecolaminemie circulația renală suferă în primul rînd, iar în al doilea rînd splanhnele inframezocolice; triunchiul celiac suferă mai puțin și în ordinea: microcirculația gastrică (cea mai sensibilă), artera splenică, artera hepatică. Vasoconstricția arterei mezenterice superioare este dictată și de angiotensină II și vasopresină.

microcirculația intestinală, pe cînd filetele vegetative și medulosuprarenale participă într-o măsură mult mai mică. În șocul bacterian vasoconstricția mezenterică este totuși dominată de neuroefectorii vegetativi, deoarece blocajul xilocainic al zonei celiace protejează aproape întotdeauna microcirculația splanhnică [16, 88].

Circulația renală este afectată în special de influențele nervoase și umorale, iar apariția precoce a oligoanuriei în cursul șocului reflectă constricția excesivă a arteriolelor și reducerea rapidă a fluxului sanguin

Scanned with OKEN Scanner

renal. Măsurători directe ale fluxului şi presiunii sanguine efectuate cu ajutorul fluometrelor indică o creştere marcantă a rezistenţei în vasele renale şi o profundă reducere a fluxului sanguin după producerea unei hemoragii [93]. S-a stabilit în plus că reţeaua vasculară a cortexului renal are, comparativ cu medulara, o sensibilitate particulară la epinefrină, ceea ce exclude necesitatea unor şuntări anatomice [22].

Fluxul sanguin cerebral îşi păstrează mult timp nemodificată valoarea de 14% din *DC*, iar *fluxul coronar* de 5% (vezi 4.3 şi 5.2).

Circulaţia pulmonară funcţională este vasală circulaţiei sistemice. Ea se realizează la un regim de joasă presiune, microcirculaţia pulmonară fiind perfuzată de presiunea de 25 mm Hg, realizată de ventriculul drept. În artera pulmonară şi în arteriole presiunea atinge 15-25 mm Hg, iar în venule şi venele pulmonare presiunea este de 9-12 mm Hg, reflectînd presiunea atriului drept (4-12 mm Hg). Gradientul presional de-a lungul reţelei capilare pulmonare permite progresiunea coloanei de fluid, fără traversarea pereţilor capilari, care la acest nivel sînt străbătuţi numai de gaze.

Între arteriolele şi venulele pulmonare există anastomoze, care se găsesc şi la nivelul ramurilor preterminale şi subsegmentare, putînd fi şuntate teritorii pulmonare largi.

În mod obişnuit, patul vascular pulmonar nu este contractil, dar este extensibil. Participarea sa la modificările hemodinamice este pasivă, subordonată presiunilor intracardiace [98]. Hipoxia şi hipercarbia din şoc reglează debitul arterei pulmonare, crescînd rezistenţa vasculară a patului pulmonar [3] (vezi 5.5.3 şi 10.4).

5.3.3 SEMNIFICAŢIA PRESIUNII ARTERIALE

Şocul este însoţit de o cădere a *PA*, dar nu orice reducere a *PA* indică o stare de şoc, după cum termenii de hipotensiune şi de şoc nu sînt sinonimi. De exemplu, o hipotensiune datorită unei stări febrile este însoţită de o creştere a fluxului periferic şi nu de o scădere. Invers, un flux deficitar al microcirculaţiei se poate însoţi de o *PA* cvasinormală. Studiul relaţiei dintre *PA* şi fluxul capilar a stabilit de fapt *inexistenţa corelaţiei lineare dintre PA şi fluxul capilar.*

În şocul hemoragic, prin microcinematografiere pe microcirculaţia splanhnică, s-au stabilit limitele generale între care valorile *PA* pot fi totuşi considerate ca indicatoare indirecte de flux tisular [64]. Pînă la *PA* de 80 mm Hg fluxul capilar nu prezintă modificări; sub *PA* de 70 mm Hg apare fenomenul *sludge*, la început în venule, iar la valori sistemice sub 40 mm Hg *sludge*-ul este generalizat în tot sectorul capilarovenular; sub 30-20 mm Hg fluxul capilar încetează [40] (vezi şi fig. 5.13).

5.4 ÎNTOARCEREA VENOASĂ

Toate cauzele de şoc conduc la scăderea returului venos. Pierderile reale sau relative de fluid intravascular, ca şi obstrucţiile acute ale conductelor vasculare, se reflectă

Scanned with OKEN Scanner

în diminuarea fluxului venos. Scăderea performanței miocardice *(vis a tergo)* ca și pierderea gradientului presional subatmosferic intratoracic *(vis a fronte)* prin leziuni toraco-pleuro-pulmonare directe (pneumo-hidro-hemo-pio-chilotorax) sau prin distensia abdominală conduc la scăderea returului venos. Se știe că ligaturile pe vena cavă inferioară (pentru embolie pulmonară recidivantă) sînt urmate la peste o treime din cazuri de o stare de șoc; sechestrarea de plasmă în membrele inferioare și de eritrocite în trombusul ce se organizează sub ligatură conduc la diminuarea întoarcerii venoase.

În dinamica stării de șoc returul venos depinde de:

- fluxul fluidic ce traversează microcirculația (factor pasiv);
- tonusul venos (factor activ).

Fluxul ce traversează microcirculația este scăzută atît în etapa de spasm, cît și în etapele de *pooling* și de *CID*.

Tonusul venos depinde de contracția fibrei musculare netede din pereții venelor, echipată se pare cu α-receptori, asupra cărora dopamina și norepinefrina au un efect constrictor verificat [61]. Pe peretele venos (la iepure) bradikinina s-a dovedit net venoconstrictoare, efect pe care nu l-au avut histamina, serotonina, acetilcolina sau catecolaminele [8].

Pe lîngă valvule, printre factorii intrinseci care asigură dinamica venoasă trebuie amintită structura pereților venoși; dacă venele fibroase (durale și cerebrale) și fibroelastice (coronare, pulmonare) urmează pasiv tensiunea țesuturilor vecine, venele fibromusculare (sistemul port), ca și cele conjunctivo-musculare (sistemul cav inferior), au o motilitate și o receptivitate proprie. În faza de șoc precoce spasmul microcirculației se reflectă în scăderea returului venos; în același timp însă *PVC* crește mult. Această sporire a rezistenței venoase produsă prin constricția pereților și care nu a putut fi lizată prin α-blocante lasă să se bănuiască existența și a altor substanțe cu acțiune vasoconstrictoare (mai ales bradikinina).

Ca valoare absolută, returul venos are în șoc toate motivele să scadă. Numai în prima fază a șocului, datorită încercării de compensare rapidă (prin stoarcerea bureților parenchimatoși de depozit și reumplere venulară), returul venos este pentru un timp scurt mai mare decît ar permite pierderile de fluide suferite, efect favorabil dar numai în prezența unui cord indemn. Creșterea fluxului se produce și prin sporirea presiunii venoase, care și în continuare poate menține un flux acceptabil la un retur scăzut, dar cu o viteză de întoarcere sporită. De fapt venoconstricția și arterioloconstricția nu sînt obligatoriu sincronizate; de exemplu, administrarea de Levarterenol a crescut adesea cu mult mai evident *PVC* decît *PA* [8].

5.4.1. SEMNIFICAȚIA *PVC*

Se pare că în dinamica instalării stării de șoc volumul sanguin în venele mari scade de 3-4 ori mai mult ca în venule; aceasta trădează o micșorare a ariei transversale a venelor centrale, adică o *venoconstricție centrală selectivă* cu creșterea *PVC*, în timp ce sectorul venular își păstrează încă rolul de „rezervor" sanguin [46]. Totodată, pe lîngă creșterea *PVC*, scade pre-

Scanned with OKEN Scanner

siunea în atriul drept, astfel că gradientul de umplere a cordului drept se dublează, încercînd menţinerea performanţei cardiace în condiţii de hipovolemie accentuată.

Fleboconstricţia (marele sfincter venulovenos) apare ca element fundamental în primele faze ale şocului; ea este considerată de unii cercetători drept factor esenţial de decompensare şi chiar de ireversibilitate a şocului *(Gavriliu)*.

Deoarece *PVC* este influenţată de: volumul sanguin, tonusul pereţilor venoşi, funcţia de pompă miocardică, ventilaţia toracopulmonară şi terapeutică [19, 20], măsurarea ei este obligatorie prin monitorizare, pentru că oferă două elemente esenţiale: urmărirea dinamicii stării de şoc şi evaluarea eficienţei terapeutice.

PVC este mult mai strîns corelată cu modificările hemodinamice reale, deoarece ea reflectă microcirculaţia în totalitatea ei, pe cînd *PA* oferă date numai asupra unui singur parametru dinamic al microcirculaţiei — rezistenţa globală *(Kerr, Wilson)*.

Mai puţin ghid al reumplerii cu fluide a arborelui venos, *PVC* este mai mult un indice al tonusului venos şi al posibilităţilor inimii drepte de a pompa sîngele în circulaţia pulmonară. *PVC* nu oferă date despre volumul sistolic sau despre *DC*, care aparţin de performanţa inimii stîngi. De aceea hipovolemia poate fi mascată de *PVC* cu valori normale în prezenţa unei insuficienţe miocardice drepte sau globale.

În toate cazurile reumplerea cu fluide trebuie făcută pînă la *PVC* — 25 mm Hg, deoarece edemul pulmonar acut apare la valori ale *PVC* de peste 30 mm Hg. Cînd *PVC* are valori ridicate, pentru deblocarea cordului trebuie în primul rînd corectată acidoza şi administrate inotrope miocardice.

În practică, măsurarea *PVC* permite:

- evaluarea volumului sanguin circulant efectiv *(VSCE)*;
- evaluarea performanţei cardiace;
- introducerea de droguri şi de fluide direct în circulaţia de întoarcere centrală (soluţiile hipertone sînt astfel mai uşor suportate);
- extragerea rapidă de fluid în iminenţa de insuficienţă miocardică;
- recoltarea de probe pentru analize de laborator.

PVC scăzută înseamnă mai întîi insuficienţă a ventriculului drept şi numai după aceea volum sanguin scăzut şi, invers, la valori crescute ale *PVC* administrarea de fluide, conducînd la creşterea perfuziei coronariene, poate ameliora performanţa miocardică şi apoi scăderea *PVC*.

Dacă în timpul unei infuzii de 500 ml fluid *PVC* nu creşte cu mai mult de 5 cm H_2O peste nivelul iniţial (iar creşterea se stabilizează în 15 minute la aproximativ 25 cm H_2O) înseamnă că inima tolerează foarte bine creşterea volumului intravascular. Dacă iniţial *PVC* creşte cu peste 20 cm H_2O, înseamnă aproape întotdeauna că inima nu poate face faţă unui surplus de lichide.

Informaţiile furnizate de măsurarea *PVC* sînt mult mai exacte decît cele ale presiunii venoase măsurată periferic, deoarece:

- vena periferică nu este practic un teritoriu prielnic pentru măsurarea tensiunii venoase;
- în timpul şocului constricţia segmentară a venelor periferice

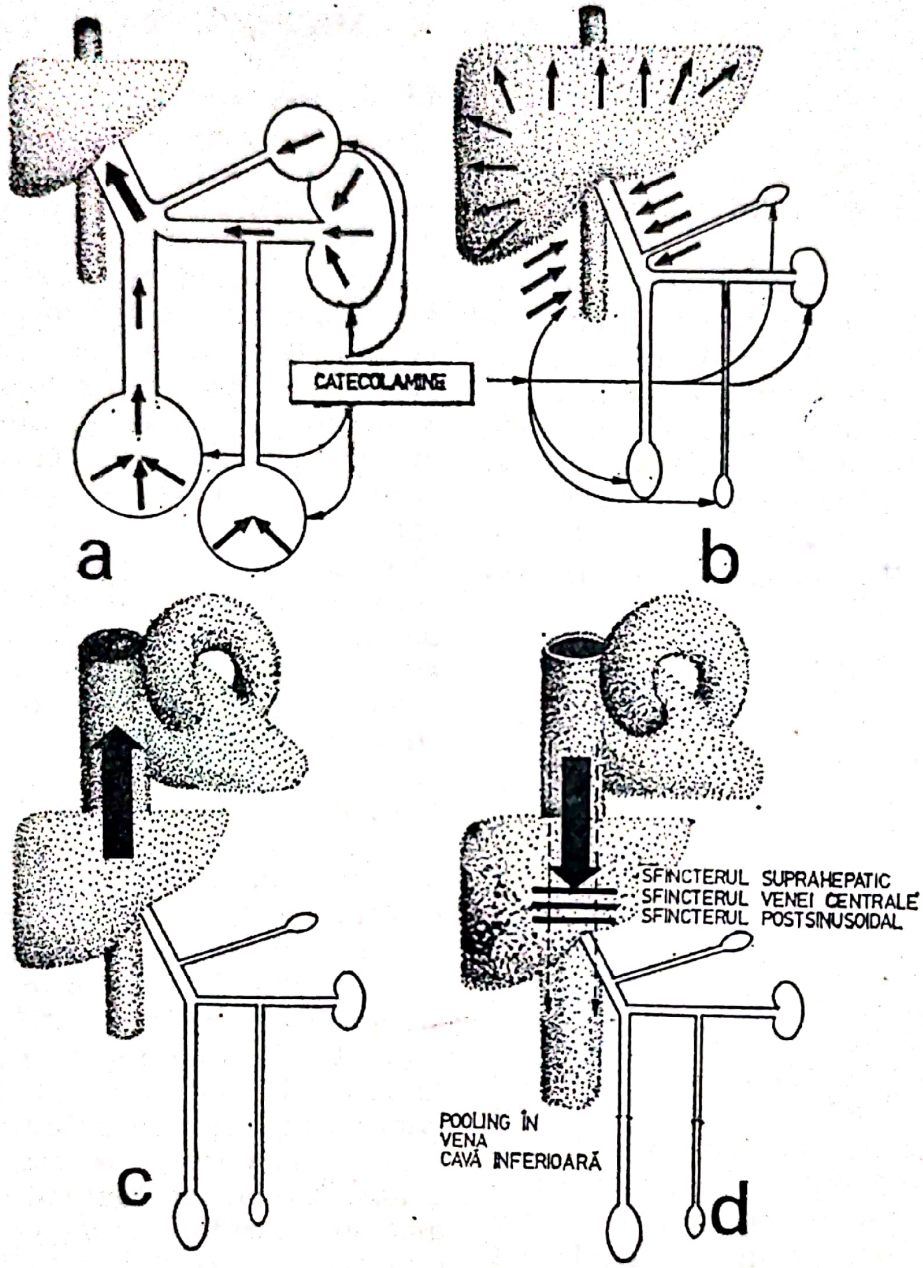


Fig. 5.15. Etapele de evacuare portală:
a — vasoconstricția „stoarce" rețelele microcirculației splanhnice și încarcă axul portal; *b* — contracțiile axului portal încarcă apoi ficatul; *c* — ficatul crește fluxul în venele suprahepatice ameliorînd întoarcerea venoasă; *d* — tendința de reflux este blocată de un aport sfincterian complex.

explică modificările locale ale tensiunii venoase;

• tensiunea într-un segment de venă nu reprezintă neapărat tensiunea venelor mari, a atriului sau a ventriculului drept *(Ducailar, Prout, Riordan).*

5.4.2 PARTICULARITĂȚILE CIRCULAȚIEI PORTALE

Mobilizarea sîngelui portal (fig. 5.15) se face în următoarea ordine:

• faza 1: splenocontracția și spasmul microcirculației gastrointestinale;

• faza a 2-a : umplerea hepatică (etapa portală) asigurată de pereţii musculoşi ai confluentului portal ;

• faza a 3-a : evacuarea în vena cavă inferioară (etapa hepatică de evacuare) ;

• faza a 4-a : contracţia sfincterelor postsinusoidale ale venelor centrolobulare şi ale venelor suprahepatice care obturează ca o supapă refluxul din vena cavă. Este „barajul hepatic" retrograd *(Wiggers, Leger, Hortolomei-Buşu, Chiotan-Tabacu-Cristea),* care la om are cel puţin un substrat funcţional.

S-a dovedit experimental că în şoc fluxul sanguin hepatic nu este în realitate mult redus *(Halmagyi).* A fost cercetat fluxul portal, consumul în oxigen al tractului gastrointestinal şi diferenţa arteriovenoasă. După producerea hipovolemiei, *PA, DC* şi P_aCO_2 au scăzut, iar lactatul şi catecolaminele au crescut în vena portă. Fluxul portal nu a fost modificat semnificativ. Reinfuzia sîngelui a readus la valori iniţiale *PA* şi *DC,* dar ionii de hidrogen, P_aCO_2 şi catecolaminele au continuat să crească, trădînd suferinţa splanhnică progresivă. Sîngerarea se pare că nu a modificat fracţiunea portală a *DC,* dar vasoconstricţia splanhnică s-ar datora reducerii *DC* [39].

Studierea debitului hepatic la cîini a permis să se constate că sfincterul hepatic postsinusoidal se dilată la β-stimulante, crescînd astfel perfuzia hepatică [87]. Este elucidarea numeroaselor constatări experimentale şi clinice, care multă vreme au părut contradictorii (vezi 2.5).

5.5 MICROCIRCULAŢIA

Microcirculaţia reprezintă reţeaua de tubuli vasculari cu diametrul sub 100μ (cu o variaţie, după diferite comunicări, între 20 şi 260 μ) [11, 25, 29, 31, 33, 60]. Datorită funcţiei sale reodinamice, microcirculaţia a mai fost numită şi „a 3-a forţă" a sistemului cardiovascular *(DeTakats).* Acest sector reprezintă spaţiul schimburilor gazoase, hidroionice, micro şi macromoleculare, restul conductelor vasculare avînd doar rol transportor.

Microanatomia reţelei microcirculaţiei include : arteriola, venula, metarteriola, canalul (şuntul) arteriolovenular, ansele capilare metaarteriolare şi terminale şi un aparat sfincterian (fig. 5.16) [40, 42, 107]. Histologia ansei capilare este ilustrată în fig. 5.17 [49, 52, 55].

Termenul de şunt *AV* trebuie înţeles atît anatomic, cît şi funcţional, efectul periferic fiind acelaşi. În şoc, şunturi funcţionale acţionează cu siguranţă la plămîn şi, probabil, şi în muşchii somatici [94].

Anatomic, s-au descris şunturi *AV* înainte de intrarea în teritoriul microcirculaţiei la plămîn, la rinichi şi la cord ; de asemenea se cunosc şi şunturi anatomice patologice ale vaselor mari şi mijlocii (anevrisme mixte, boala *Paget,* ciroză, mielom multiplu etc.).

Sînt şi şunturi *AV* cu particularităţi cibernetice reglatoare deosebite : glomusul carotidian sau aparatul juxtaglomerular *Goormaghtigh.*

Omniprezente sînt însă şunturile *AV* din sectorul microcirculaţiei : *canalul arteriolovenular, metaarteriolele şi canalele preferenţiale* (metaarteriole lipsite de capilare). Pentru şuntul venulolimfatic vezi 6.8.

Scanned with OKEN Scanner

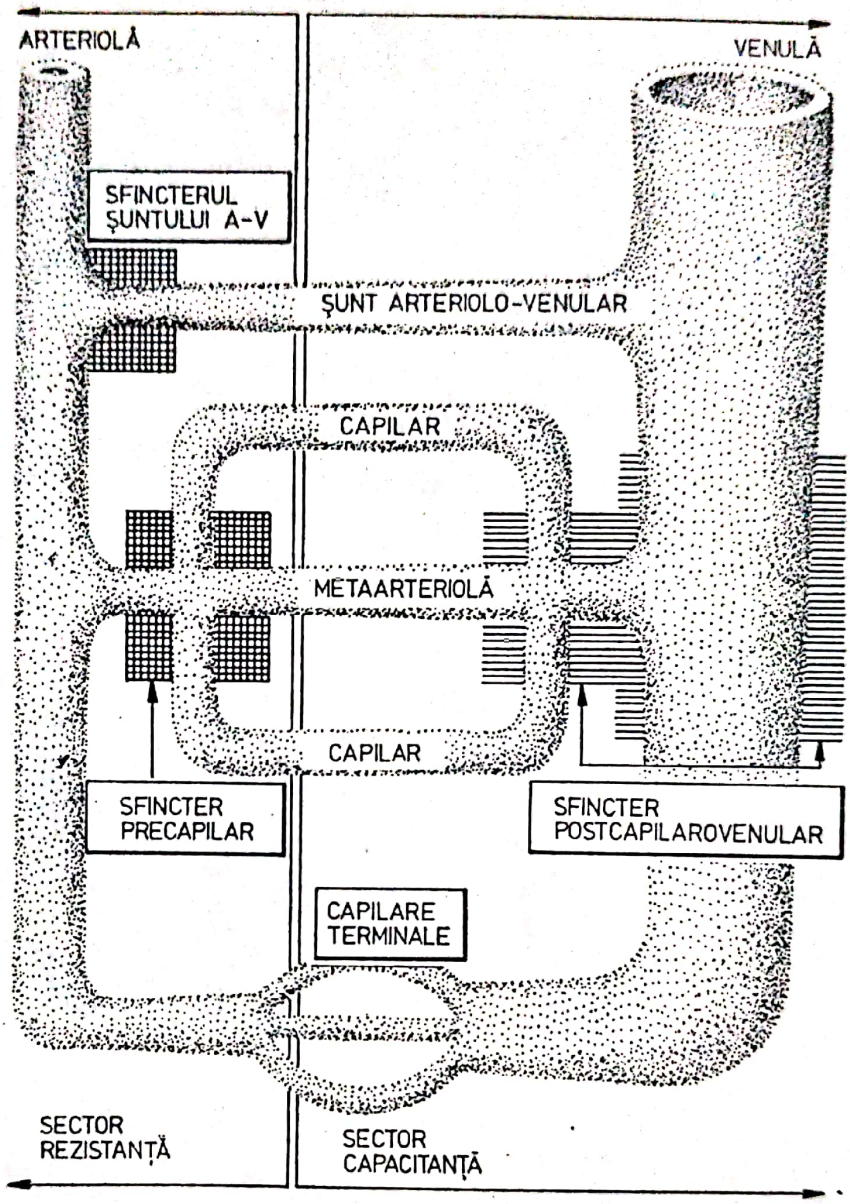


Fig. 5.16. Microanatomia sectorului microcirculației.

5.5.1 APARATUL SFINCTERIAN ŞI RECEPTORII

Rezistența segmentului microcirculației este condiționată de tonusul mușchilor netezi răspîndiți în pereții vasculari sau concentrați în sfincterele. Celulele musculare din microcirculație conțin cel puțin două tipuri de receptori pentru catecolamine, notați cu α și β (fig. 5.18 și tabelul 5.2).

Din punctul de vedere al organizării funcționale, celulele musculare netede vasculare sînt de două tipuri :

(i) *tipul „visceral"*, la care excitația se poate propaga difuz de la o celulă la alta. Tonusul este reglat în special prin factori locali, expresie a metabolismului tisular ; celulele acestui tip sînt echipate cu receptori nespecifici și sînt sărace în receptori α și β ;

Scanned with OKEN Scanner

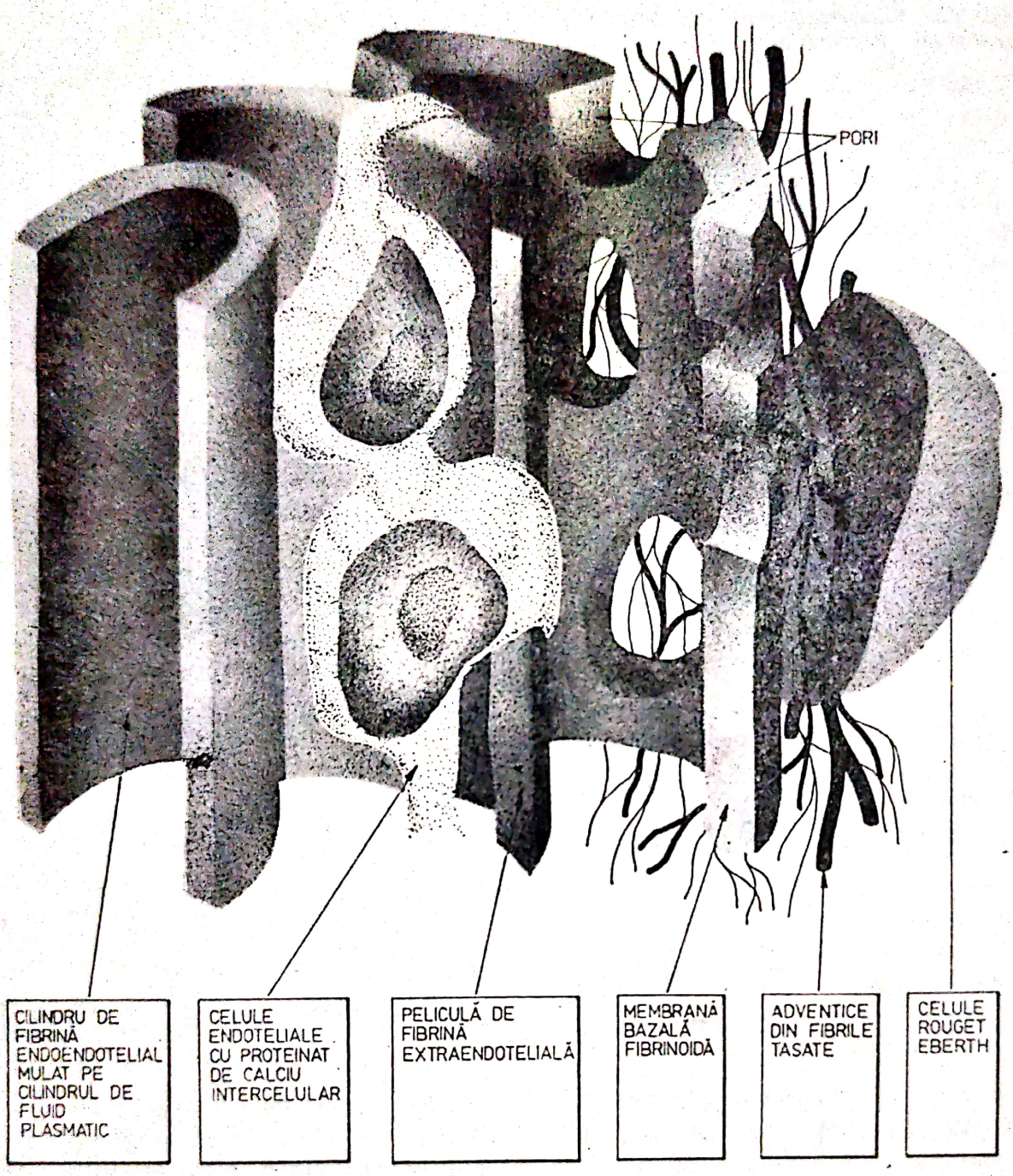


Fig. 5.17. Histologia capilarului.

(ii) *tipul „multiunitar"*, care are o inervație ortosimpatică precisă cu α și β asemănătoare unor „plăci motorii netede". Sensibilitatea acestor celule la factorii locali de reglare este redusă [51, 100]. Pe aceste „plăci" sînt dispuși receptorii α-adrenergici; unele dintre ele conțin și tipul de receptori β pe care epinefrina circulantă dă vasodilatație.

Microcirculația splanhnică și musculară se acordează de fapt în reglări complexe, deoarece dispun de

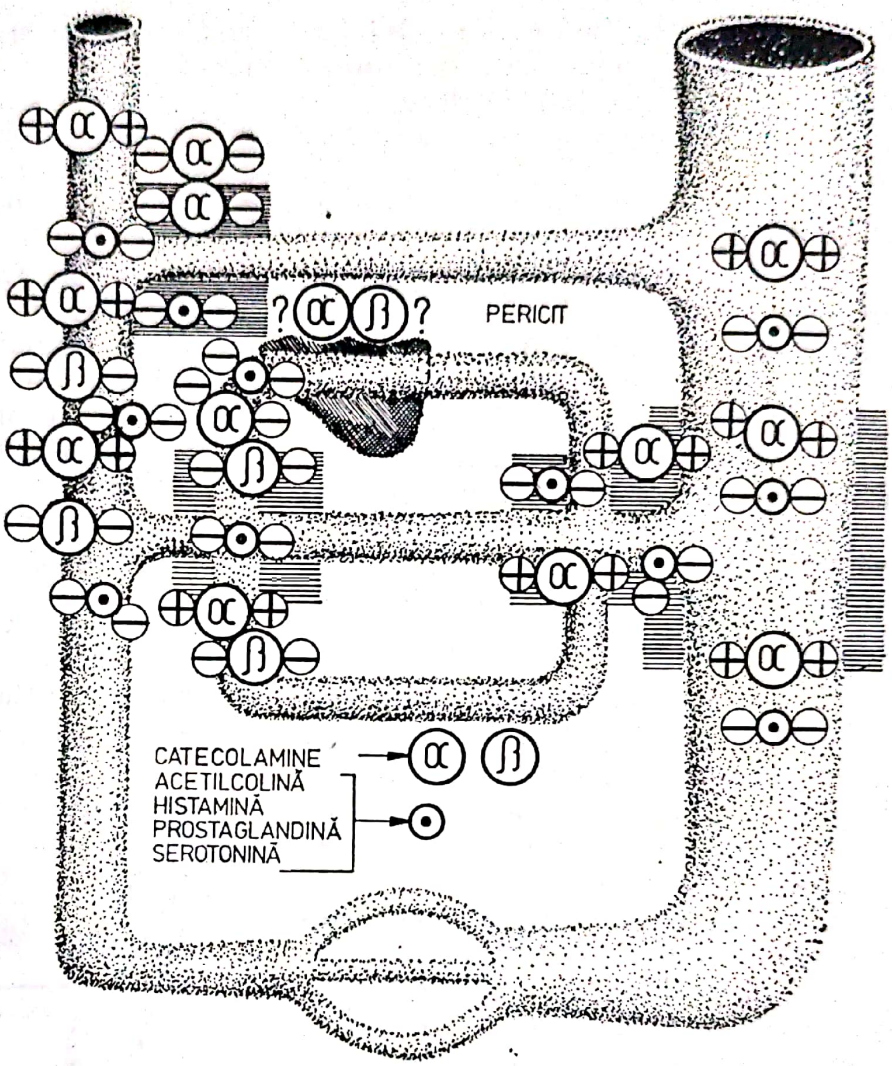


Fig. 5.18. Receptorii celulelor musculare netede care echipează rețeaua microcirculației. Receptorii α și β adrenergici dau constricție (+) și, respectiv, dilatație (—). Există și receptori nespecifici pe care acționează aminele vasoconstrictoare tisulare, cum sînt acetilcolina și histamina, ce au efecte vasodilatatoare.

Tabel 5.2 DISTRIBUȚIA RECEPTORILOR CELULELOR MUSCULARE NETEDE VASCULARE ÎN REȚELELE DIN DIFERITE ȚESUTURI

	Celule musculare netede		
	Tipul „visceral"	Tipul „multiunitar"	
Rețea MCR	Receptori nespecifici	Receptori specifici	
		α	β
Mușchi cardiac	+	+?	+
Mușchi scheletal	+	++	++++
Țesut nervos	+	—	—
Splanhne	+	+++	++
Rinichi	—	+++++	—
Tegumente	—	+++++	—
Plămîn	+	+?	++
	Reglaj intrinsec	Reglaj extrinsec	

întreaga gamă de celule musculare cu receptori specifici și nespecifici (fig. 5.5).

În microcirculație, dinamica fluidului sanguin prezintă următoarele particularități [13, 30, 34, 74, 84, 90]:

(i) curgerea prin ansa capilară este determinată de gradientul arteriolovenular (10 mm Hg);

(ii) progresiunea curentului sanguin se face cu viteză foarte mică (1 mm/min), favorizînd schimburile;

(iii) timpul de parcurgere a microcirculației este de 1-2 secunde;

Scanned with OKEN Scanner

(iv) suprafaţa totală a reţelei capilare este de 6 200 m^2, iar lungimea, de aproape 100 000 km ;

(v) peretele capilar este semipermeabil ;

(vi) schimburile se fac conform gradienţilor din fig. 5.6 ;

(vii) eritrocitele se deplasează în rulouri axializate, diminuînd astfel viscozitatea (vezi 7.3) ;

(viii) în condiţii fiziologice sîngele străbate metaarteriolele şi cîteva anse capilare *prin rotaţie* (aparatul sfincterian al microcirculaţiei se contractă ritmic de 6-12 ori/min, astfel încît numai 1/20-1/50 din suprafaţa totală este străbătută alternativ de sînge) (fig. 5.20) ;

(ix) plasa capilară asigură o distanţă între capilar şi celulă de maximum 25-50 μ, iar în hipotalamus bogăţia reţelei microcirculaţiei face ca neuronii să fie perforaţi de capilare.

Aceste particularităţi fac ca relaţia cea mai strînsă dintre dinamica peretelui vascular şi comportamentul reologic al plasmei şi al globulelor să apară în sectorul microcirculaţiei. Aici se petrece „miracolul" care face ca eritrocitele cu diametrul de 6-7μ să poată trece prin cele mai înguste capilare (1-2 μ).

5.5.2 REGLAJUL EXTRINSEC ŞI INTRINSEC

Tonusul celulelor musculare netede răspîndite în microcirculaţie este dirijat prin mecanisme extrinseci şi intrinseci. Celulele musculare netede diseminate se înmănunchează la bifurcaţii, organizînd, cel puţin funcţional, adevărate sfinctere. Aceasta este situaţia în special pentru sfincterul precapilar, fiind histologic dovedit.

Indusă de stimularea α-receptorilor, spasticitatea iniţială şi prelungită a sectorului de rezistenţă a microcirculaţiei este fenomenul de debut fundamental al patogenezei stării de şoc. Dar, pe lîngă spasmul preferenţial al sfincterului precapilar, chiar numai *derivaţia laterală* a buchetului de anse capilare poate explica circulaţia şuntată din primele faze de şoc ; vasoconstricţia arteriolară creşte viteza de străbatere a microcirculaţiei cu scăderea presiunii laterale, care nu mai asigură intrarea fluidului în capilare ; în consecinţă vor fi preferate şunturile *AV* (fig. 5.19) [62, 104].

Ansele capilare sînt irigate succesiv pe baza unui *feed-back* local

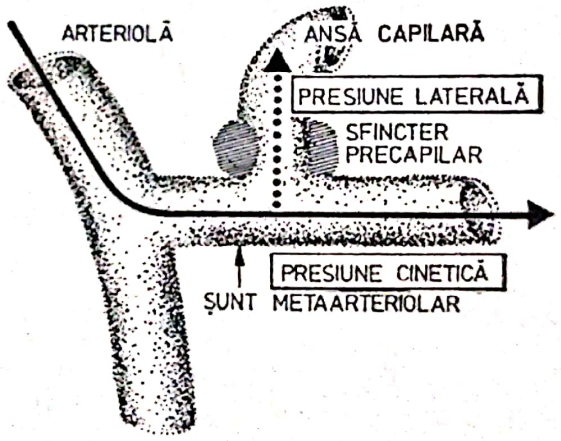


Fig. 5.19. Vasoconstricţia arteriolară creşte viteza de străbatere a microcirculaţiei, în timp ce presiunea laterală scade.

(fig. 5.20). În condiţii fiziologice, 5-7% din *VSCE* străbate microcirculaţia în fiecare moment ; dar dacă numai buretele microcirculaţiei hepatice s-ar umple în totalitate ar putea absorbi întregul volum sanguin circulant.

Şunturile arteriolovenulare sînt rar folosite ; ele capătă însă importanţă în fazele iniţiale de şoc. Dacă

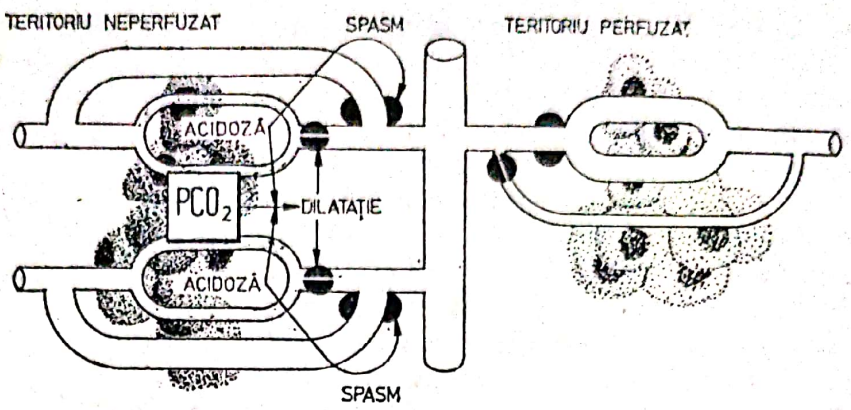


Fig. 5.20. Acumularea de gaz carbonic și protoni în teritoriul neperfuzat va deschide sfincterele precapilare și va închide sfincterele șunturilor AV. Teritoriul anterior perfuzat va fi apoi pentru un timp ocolit.

în general 1/3 din ansele capilare se deschid alternant, în unele regiuni (mușchi în repaus, hipoderm etc.) proporția scade la 1/20-1/50 din întreaga rețea capilară (dar în schimb capilarele intracerebrale sînt permanent deschise aproape în totalitate). Deschiderea brutală *(pooling)* a întregului spatiu al microcirculației viscerale duce la o triplare (12-18%) a proporției de fluid captat din *VSCE,* conducînd la o stagnare sanguină nonfuncțională.

O clasificare a modalităților de reglaj poate fi astfel prezentată:

- Reglajul tonusului microcirculației
  - reglaj sistemic neurochimic
    - catecolamine
    - acetilcolină
  - reglaj local
    - chimic
      - hormonal
      - umoral
      - oligopeptide
      - gaze, ioni
    - fizic (vezi 7.3)

Reglajul microcirculației este de aceea important și constă dintr-un *tonus miogen intrinsec* și un *tonus neurogen extrinsec,* între care intervine și modelajul factorilor renali (angiotensină), hormonali (steroizii) și electrolitici.

În ansamblu, vasoconstricția are dominant un control sistemic, iar vasodilatația un control local.

Controlul neurogen extrinsec se realizează prin filete simpatice vasoconstrictoare și prin filete vasodilatatoare (a căror apartenență este încă insuficient cunoscută: pe de o parte, parasimpatică, pe de alta simpatică, dar tot colinergică ca efect pentru mușchii scheletici în special).

Reglarea tonusului mușchilor netezi *multiunitari* se face prin impulsuri vegetative efectorii, exprimate în final prin cuante de catecolamine. Arteriolele reacționează prin constricție la stimularea receptorilor α-adrenergici conținuți în musculatura lor. Stimularea receptorilor β produce dilatarea arteriolelor. La fel reacționează la α și β-stimulare și metaarteriolele, sfincterele precapilare ca și pericitele capilarelor.

Sfincterele postcapilare, ca și venulele, se pare că nu au decît α-receptori; stimularea de tip β nu pro-

Scanned with OKEN Scanner

duce vasodilatația acestor structuri. Anastomozele arteriovenoase sînt atît α, cît și β-sensibile, numai că stimularea de tip α ca și β se pare că provoacă deschiderea șunturilor. Sfincterele pre și postcapilare au și o sensibilitate diferită la hipoxie și la *pH*-ul mediului intern; astfel, acidoza produce rapid relaxarea sfincterului precapilar și numai mult mai tîrziu a sfincterului postcapilar.

Toate sectoarele descrise au în plus și *receptori colinergici*, a căror stimulare produce dilatația vaselor respective, dar și deschiderea

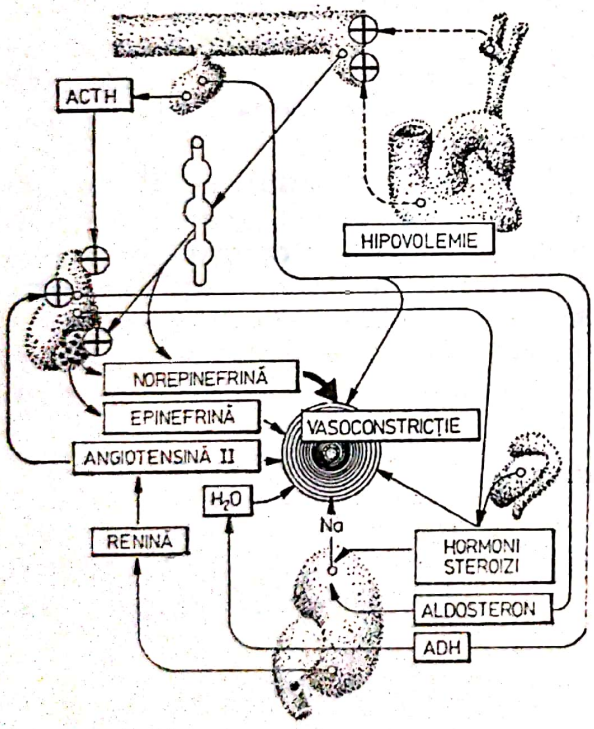


Fig. 5.21. Reglarea extrinsecă a tonusului arteriolar.

sfincterului șunturilor arteriovenoase.

Reglarea extrinsecă generală a diametrului vascular este sub dependența unor factori neurochimici complecși, ce sînt ilustrați în fig. 5.21 [73, 79, 101].

Tonusul mușchilor netezi viscerali se reglează prin echilibrarea a două tendințe: sub influența presiunii de perfuzie (*PA* medie) tonusul tinde să crească (fenomenul de autoreglare), pe cînd metaboliții acumulați local tind să scadă tonusul, pentru a spori coloana de fluid care le asigură propria „spălare" (*Lareng, Zweifach*).

Controlul miogen intrinsec al tonusului se realizează prin totalitatea factorilor vasotropi *tisulari* cu acțiune pe receptorii specifici și nespecifici ilustrați în fig. 5.22. Tonu-

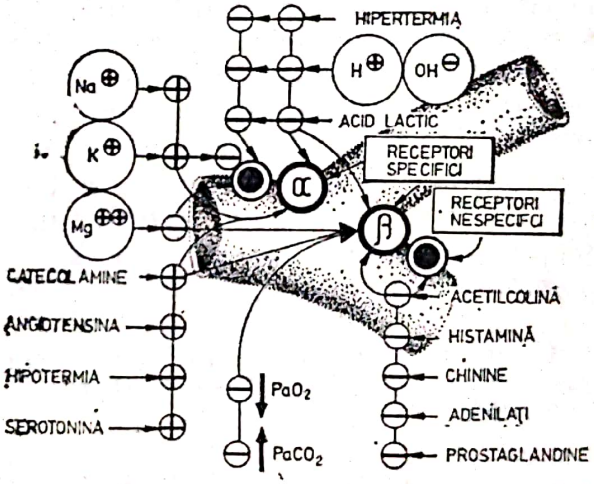


Fig. 5.22. Reglarea intrinsecă a tonusului în microcirculație.

sul capilar este mai ales sub influența P_aO_2 [48]. Dacă P_aO_2 scade la valori de 70°-60 mm Hg intră în funcție întregul pat capilar și crește extracția tisulară de oxigen. Dacă P_aO_2 scade la 35-30 mm Hg mijloacele de adaptare tisulară devin insuficiente. În plus, în reglarea locală a tonusului intervine și un *factor electrolitic* de mare finețe, din care gradientul ionilor de sodiu al peretelui vascular este cel mai important. Sensibilitatea la catecolamine sporește cînd concentrația Na^+ în peretele vascular este cres-

cută. Retenţia sodică se face prin veriga hormonală (aldosteronul, dar şi cortizolul, estrogenii şi progestativele) [28, 65, 92].

Acţiunea cationului potasiu pe muşchiul neted este bifazică ; vasodilataţia iniţială este urmată de o vasoconstricţie, deoarece intrarea accentuată a K^+ în celulă provoacă inversarea pompelor ionice (K^+ va fi scos din celulă şi va fi acceptat mai uşor Na^+, adică va creşte excitabilitatea, favorizînd vasoconstricţia specifică şocului precoce) [1]. În schimb, în fazele tardive de şoc hipokaliciţia va conduce la agravarea hipotoniei microcirculaţiei *(Baley)*.

Un antagonist al K^+ pe fibra musculară netedă este Mg^{++}. El este un excelent inhibitor al vasoconstricţiei regionale dacă este perfuzat în artera pediculului visceral respectiv (0,8-4 mEq/min). Magneziul ionic se opune acţiunii catecolaminelor, angiotensinei, vasopresinei sau K^+ prin cel puţin două mecanisme : unul asemănător acţiunii curarelor, iar altul cu acţiune directă asupra potenţialului de membrană al celulei musculare [54].

5.5.3 PARTICULARITĂŢILE MORFOFUNCŢIONALE REGIONALE

Microcirculaţia este un aparat de „omogenizare", deoarece segmentele sale acţionează prin rotaţie. Alternanţa se realizează prin autoreglare regională, adică prin tendinţa intrinsecă a fiecărui organ de a-şi menţine fluxul sanguin constant în ciuda modificărilor *PA* sistemice.

La aceeaşi stimuli, ariile vasculare reacţionează diferit de la organ la organ şi chiar în acelaşi organ.

Angioarhitectonica microcirculaţiei este specifică fiecărui organ, alcătuind unităţi morfofuncţionale („module", după *Hershey)* ce-şi pun amprenta pe însăşi organizarea lor anatomică (lobulul hepatic, renal, pulmonar, splenic etc.) [42].

În organele „vitale" reţeaua microcirculaţiei conţine numai o armătură de muşchi netezi de tip visceral ; reglarea este astfel locală, întotdeauna în beneficiul metabolismului autohton, iar influenţa constrictoare sistemică de alertă a stării de şoc ocoleşte aceste reţele [23, 89, 99, 104].

Reţeaua întinsă a microcirculaţiei muşchilor scheletici şi a splanhnelor (care în repaus primesc jumătate din *DC)* este echipată atît cu muşchi netezi de tip *visceral,* cît şi de tip *multiunitar* cu α şi β-receptori. Peretele gastric are microcirculaţia cea mai sensibilă la şoc, verificînd încă o dată realitatea că stomacul este rezonatorul tuturor *stress-urilor* neurohormonale.

Rinichiul şi pielea au microcirculaţia echipată în special cu musculatură netedă de tipul *multiunitar,* în care predomină receptorii α, şi primesc fluxuri sanguine ce depăşesc în mod normal cu mult necesităţile lor trofice, deoarece îndeplinesc concomitent funcţii homeostazice generale (de filtrare glomerulară şi de termoreglare) ; de aceea reţeaua lor vasculară poate fi rapid sacrificată (fig. 5.23).

Microcirculaţia intrahepatică are un aparat sfincterian complex, al cărui rost este omogenizarea fluidului sangiun sosit cu presiuni diferite din sectorul arterial şi din cel portal (fig. 5.24) [76].

În ficatul de şoc, pe lîngă blocajul aparatului sfincterian şi tulburările reologice, apare un *baraj si-*

Scanned with OKEN Scanner

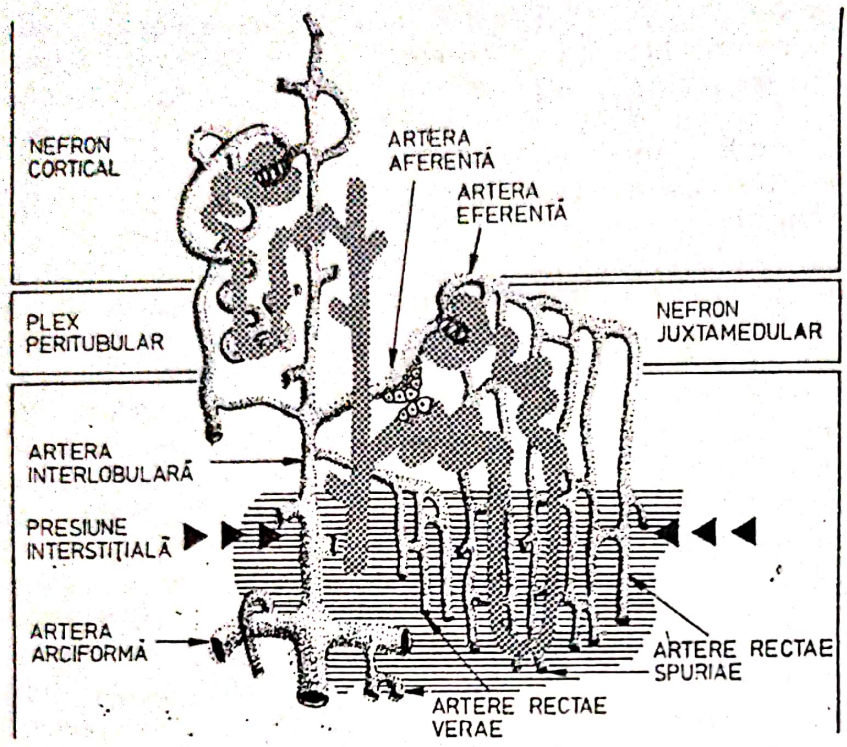


Fig. 5.23. Circulaţie intrarenală şuntată. Creşterea presiunii interstiţiale va bloca sistemul de filtraj al ansei *Henle*, accentuînd starea de antidiureză.

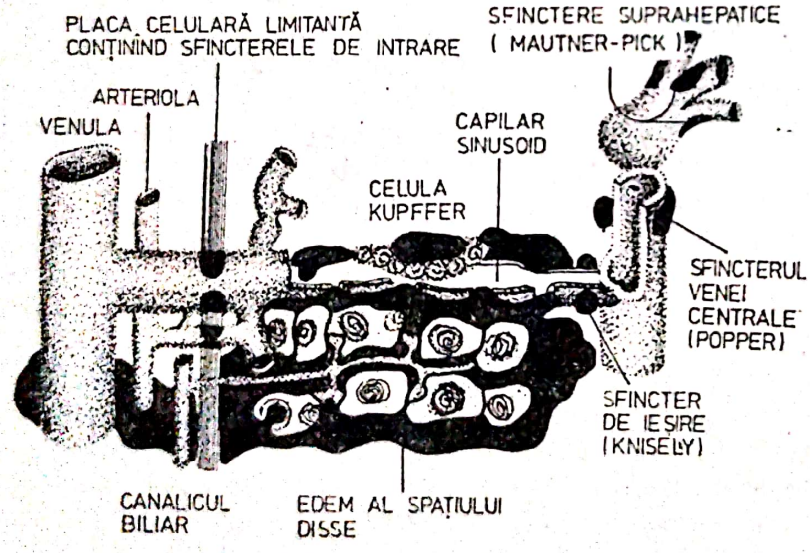


Fig. 5.24. Hipertrofia celulelor *Kupffer*, edemul spaţiului *Disse* şi hipertonia sfincterelor determină un baraj intrahepatic sinusoidal şi colostază.

nusoidal, accentuat prin două mecanisme proprii ficatului :

- hipertrofia reţelei kupfferiene ;
- edemul limfatic al spaţiului *Disse* (vezi 6.8 şi 9.5).

Relaţia dinamică a spaţiului *Disse* cu sistemul canalar biliar explică posibilitatea apariţiei colostazei şi a icterului prin hiperpresiunea limfatică, mai ales în şocul bacterian, combustional, heterotransfuzional, traumatic etc.

Studiul reglării microcirculaţiei intrahepatice pe ficat izolat de cîine,

Scanned with OKEN Scanner

perfuzat intraarterial și intraportal, a condus la rezultatele din tabelul 5.3 [59].

Tabel 5.3 MODIFICĂRI ALE HEMODINAMICII HEPATICE SUB INFLUENȚA UNOR DROGURI (după *Mahfouz*)

	Fluxul portal	Fluxul arterial	Rezistența hepatică arterială	Rezistența hepatică venoasă	Fluxul de ieșire
Histamina	—	—	↑	↑	↑
Epinefrina și norepinefrina	—	—	↑	↑	—
Vasopresina	↓	↓	—	—	↑
Serotonina	↓	↓	—	—	↓

Particularitățile perfuziei microcirculației pulmonare constau în existența șunturilor anatomice, în posibilitatea apariției șunturilor fiziologice și în intricarea circulației funcționale cu circulația nutritivă [36]. Cînd înr-o zonă pulmonară ventilația este întreruptă sîngele rămîne venos și-l „contaminează pe cel arterializat din celelalte zone, avînd efect de șunt drepta-stînga. Pe de altă parte, circulația bronșică aduce sînge arterial, producînd un șunt stînga-dreapta. În schimb, sîngele care a hrănit țesutul pulmonar, devenind venos, se va descărca în sîngele arterializat al venelor pulmonare, ceea ce echivalează cu un șunt dreapta-stînga. Deși are în permanență la dispoziție un mediu oxigenat (țesutului pulmonar în șoc nu-i sînt caracteristice zonele de necroză), plămînul a devenit la om „organul critic de șoc", suferind o adevărată inundație fluidică (vezi 10.4).

5.5.4 MICROCIRCULAȚIA ȘI ETAPELE DE ȘOC

Patologia microcirculației este bogată, endoteliul ei fiind rezonatorul a numeroase boli cronice de sistem. De asemenea sînt cunoscute microangiopatiile acute localizate (degerături, arsuri limitate etc.), în care afectarea organică a peretelui vascular este pe primul plan.

În șoc apare o *microangiopatie acută sistemică* ce tulbură funcționalitatea peretelui vascular; la aceste leziuni morfofuncționale parietale se adaugă perturbațiile în reodinamica fluidului circulant.

Modificările majore ale curgerii sanguine în sectorul microcirculației în șoc sînt:

(i) scăderea *VSCE*;

(ii) alterarea proprietăților reologice ale fluidului sanguin (vezi 7);

(iii) modificarea reglării extrinsece și intrinsece a tonusului celulelor musculare.

În prima fază a șocului catecolaminele declanșează spasticitatea arteriolei, metaarteriolei și sfincterului precapilar, acționînd pe α-receptori (fig. 5.25 *b*). Apare și venulospasmul, iar la nivelul trunchiurilor venoase fleboconstricția centrală conduce la creșterea *PVC* și a returului venos. Deși cu un pronunțat rol compensator (vezi 5.1), spasmul — prelungindu-se în timp — devine esențialul factor nociv pentru suferința tisulară. Țesuturile sînt ocolite prin șunturile *AV*. Primul eveniment reologic care însoțește scăderea fluxului în microcirculație este *sludge*-ul (vezi 7.4.1).

În *etapa următoare* a șocului spasmul diminuă în sectorul de rezistență al microcirculației, prin acțiunea α-litică a acidozei (apărută

Scanned with OKEN Scanner

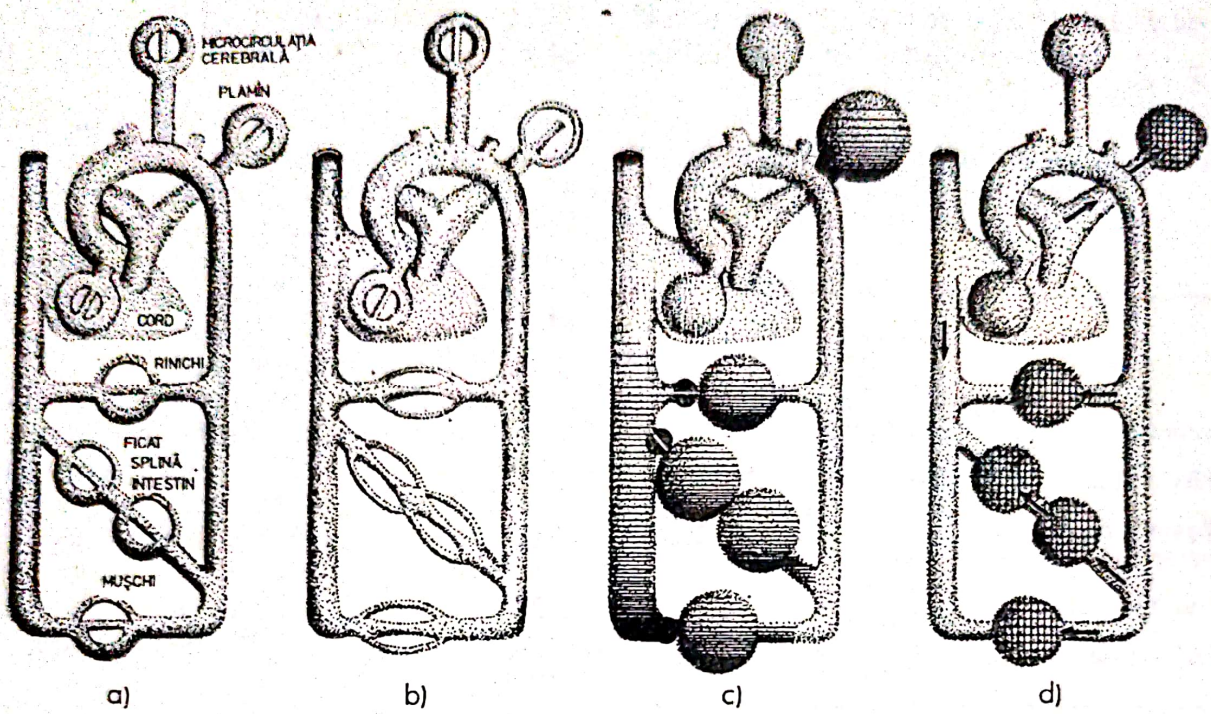


Fig. 5.25. Dinamica reţelelor microcirculaţiei în şoc :

a — în mod normal majoritatea reţelelor microcirculaţiei sînt deschise parţial ; *b* — la debutul stării de şoc, în afară de reţeaua coronariană şi cerebrală, toate reţelele microcirculaţiei sînt spastice şi şuntate ; *c* — deschiderea sfincterelor precapilare transformă spaţiile microcirculaţiei în veritabile „pungi" cu fluid sechestrat (sfincterele postcapilare rămîn spastice) ; *d* — apariţia CID determină un „baraj" total al microcirculaţiei.

între timp ca expresie a unui metabolism hipoxic) [12, 37, 41, 77, 95].

Dar sfincterul postcapilarovenular este mai puţin sensibil la protonii acumulaţi ; el este obişnuit să lucreze şi în condiţii normale la un *p*H mai scăzut. Astfel sectorul de capacitanţă al microcirculaţiei se va umple cu un fluid acidotic stagnant *(pooling),* formînd o uriaşă ecluză [96] cu ieşirea blocată (fig. 5.25 *c).* Consecinţa este exodul fluidelor spre interstiţiu (între timp cedează şi permeabilitatea selectivă a peretelui capilar), apariţia sechestrului colagenic, accentuarea tulburărilor reologice ale fluidului sanguin şi scăderea returului venos [6, 27, 35, 43].

Este etapa de tranziţie între şocul reversibil tardiv şi cel reversibil refractar.

Progresiunea agravantă a şocului cunoaşte apoi următoarele mari evenimente reodinamice : apariţia blocajului microcirculaţiei prin *CID,* creşterea enormă a sechestrului din spaţiul interstiţial şi scăderea în continuare a returului venos (fig. 5.25 *d)* (vezi 6 şi 7).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BALEY, S. J., KAMIL, N., LEVOWITZ, B. S., TREIBER, W. F., AGRAWAL, G. P., WEITH, F. J., *Potassium Vasoactivity. A. Biphasic Effect,* Surg., 1970, 67, (2), 350—354.

2. BALEY, S. J., COHEN, M. I., WINSLOW, P. R., BECKER N. H., TREIBER, W. F., McNAMARA HELEN, WEITH, F. J., GLIEDMAN, M. L., *Mezenteric Ischemia : a Cause of Increased Gastric*

Blood Flow Hyperacidity and Acute Gastric Ulceration, Surg., 1970, *68*, (1), 222—230.
3. BARER, G. R., HOWARD, P., SHAW, J. W., *Stimulus Response Curves for the Pulmonary Vascular Bed to Hypoxia and Hypercapnia*, J. Physiol., 1970, *211*, (1), 139—155.
4. BARNER, H. B., JELLINEK, H., KAISER, G. C., *Effects of Isoproterenol Infusion on Myocardial Structure and Composition*, Amer. Heart J., 1970, *79*, (2), 237—243.
5. BASSIN, R., VLADECK, B. C., KARK, A. E., SHOEMAKER, W. C., *Rapid and Slow Haemorrhage in Man: I. Sequential Haemodynamic Responses*, Ann. Surg., 1971, *173*, (3), 325—330.
6. BELL, P. R. F., BATTERSBY, A. C., *The Effect of Arterial pCO_2 on Gastric Mucosal Blood Flow Measured by Clearance of ^{85}Kr*, Surg., 1967, *62*, (3), 468—474.
7. BILLY, L. J., AMATO, J. J., RICH, N. M., *Aortic Injuries in Vietnam*, Surg., 1971, *70*, (3), 385—391.
8. BOBBIN, R. P., GUTH, P. S., *Venoconstrictive Action of Bradikinin*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, *160*, (1), 11—21.
9. BRADLEY, R. D., *The Influence of Atrial Pressure on Cardiac Performance Following Myocardial Infarction Complicated by Shock*, Circulation, 1970, *42*, (7), 827—837.
10. CAREY, J. S., WILLIAMSON, H., SCOTT, C. R., *Accuracy of Cardiac Output Computers*, Ann. Surg., 1971, *174*, (5), 762—768.
11. CHIRICUȚĂ, I., ROMAN, L., *Dinamica microcirculației în șocul compensat și decompensat*, Chirurgia, 1971, XX, (4), 289—302.
12. CIESIELSKI, L., ROJANOWSKI, W., ZIELINSKI, A., *Bleeding Following Abdominal Surgery*, Prl. Przegl. Chir., 1970, *42*, (12), 1797—1802.
13. COLLINS, G., *Blood Flow in the Microcirculation*, Proc. Med. Surg., 1966, *74*, (2), 254—258.
14. CRONIN, R. F. P., *Tendances récentes dans le traitement du choc survenant à la suite d'un infarctus aigu du myocarde*, L'Union méd. du Canada, 1967, *96*, (2), 134—139.
15. CROWELL, J. W., GUYTON, A. C., *Further Evidence Favouring a Cardiac Mechanism in Irreversible Haemorrhagic Shock*, Amer. J. Physiol., 1962, *203*, (2), 248—252.
16. DEDICHEN, H., WORTHINGTON, G. S., *Hemodynamics of Endotoxin Shock in the Dog*, Arch. Surg., 1967, *95*, (6), 1013—1016.
17. DeTAKATS, G. *Microcirculation*, J.A.M.A., 1966, *195*, (4), 302—304.
18. DOGRU, M. A., *Akut mide barsak iskemisi soku ve irreversibil sokta anatomopatolojik bulgular*, Tip Fakult. Mecmuasi, 1969, *22*, (3), 429—439.
19. DuCAILAR, J., TRIADOU, CH., ROQUEFEUIL, B., MALZAC, P., *Effets de la ventilation artificielle sur la circulation*, Agressol., 1969, *10*, (1), 55—64.
20. DuCAILAR, J., ROQUEFEUIL, B., LEFEBVRE, F., KIENLEN, J., *Les difficultés d'interprétation de la pression veineuse centrale en réanimation et plus particulièrement chez le choqué*, Ann. Anesth. Franç., 1970, *11*, (2), 253—259.
21. EDELMAN, N. H., *Experimental Cardiogenic Shock: Pulmonary Performance after Acute Myocardial Infarction*, Am. J. Physiol., 1970, *219*, (12), 1721—1730.
22. EPSTEIN, M., HOLEENBERG, N. K., MERRILL, J. P., *The Pattern of the Renal Vascular Response to Epinephrine in Man*, Proc. Soc. Exp. Biol., 1970, *134*, (3), 720—724.
23. FAZIO, C., *Autorégulation de la circulation cérébrale*, Triangle, 1970, *9*, (7), 244—249.
24. FISHER, W. D., HEIMBACH, D. W., McARDLE, C. S., MADDERN, M., HUTCHESON, M. M., LEDINGHAM, I. Mc A., *Circulating Depressant Effect Following Canine Haemorrhagic Shock*, Brit. J. Surg., 1973, *60*, (5), 392—394.
25. FOGARTY, T. J., FLETCHER, W. S., *Genesis of Non-Occlusive Mesenteric Ischemia*, Amer. J. Surg., 1966, *3*, (1), 130—135.
26. FLEMING, W. H. A., *Comparative Study of Arterio-Arterial and Intra-Aortic Balloon Counterpulsation in the Therapy of Cardiogenic Shock*, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1970, *60*, (7), 818—828.
27. FULTON, R. L., *Adsorption of Sodium and Water by Collagen during Haemorrhagic Shock*, Ann. Surg., 1970, *172*, (5), 861—869.
28. FULTON, R. L., RIDOLPHO, P., *Physiologic Effects of Acute Sodium Depletion*, Ann. Surg., 1971, *173*, (3), 344—356.

Scanned with OKEN Scanner

Sanitară Militară, 1973, *LXXVI*, (4), 371—377.
56. LITTON, A., *Microcirculatory Effects of Endotoxin*, Bibl. Anat., 1969, *10*, (2), 334—339.
57. LOEB, H. S., PIETRAS, R. J., NINOS, N., *Haemodynamic Responses to Chlorpromazine in Patiens in Shock*, Arch. Intern. Med., 1969, *124*, (4), 354—358.
58. LOVETT, W. L., WANGESTEEN, S. L., GLENN, T. M., LEFER, A. M., *Presence of a Myocardial Depressant Factor in Patients in Circulatory Shock*, Surg., 1971, *70*, (2), 223—231.
59. MAHFOUZ, M., AIDA, G., *Pharmacodynamic of Intrahepatic Circulation in Shock*, Surg., 1967, *61*, (5), 775—762.
60. MAREŞ, E., ŞUTEU, I., BĂNDILĂ, T., CÂNDEA, V., ILIE, A., *Date noi în fiziopatologia şi tratamentul şocului*, Revista Sanitară Militară, 1963, *LIX*, (6), 887—895.
61. MARK, A. L., IIZUKA, T., WENDLING, M. G., ECKSTEIN, J. W., *Responses of Saphenous and Meseteric Veins to Administration of Dopamine*, J. Clin. Invest., 1970, *49*, (2), 259—266.
62. MARKS, L. S., KOLMEN, S. N., *Tween 20 Shock in Dogs and Related Fibrinogen Changes*, Amer. J. Physiol., 1971, *220*, (1), 218—221.
63. MATHESON, N. A., *The Microcirculation in Shock*, Postgrad. Med. J., 1969, *45*, (526) 530—533.
64. MATSUMOTO, T., HARDWAY, R. M., McCLAIN, J. E., *Microcirculation in Haemorrhagic Shock with Relative Shift to Blood Pressure*, Arch. Surg., 1967, *95*, (6), 911—917.
65. McLEAN, F. C., HASTINGS, A. B., *The State of Calcium in the Fluids of the Body. The Conditions Affecting The Ionization of Calcium*, Clin. Orthop., 1970, *69*, (1), 4—27.
66. MELROSE, D. G., *Circulation*, Brit. J. Surg., 1967, *54*, Lister Centenary Number, 447—449.
67. MILSTEIN, B. B., *Acute Circulatory Arrest*, Brit. J. Surg., 1967, *54*, Lister Centenary Number, 471—473.
68. MOTSAY, G., J., DUETTNAB, R. H., ERSEK, R. A., LILLEHEI, R. C., *Haemodynamic Alterations and Results of Treatment in Patients with Gramnegative Septic Shock*, Surg., 1970, *67*, (4), 577—583.
69. MOTSAY, G. J., LAHO, A., JAEGER, T., SCHULTZ, L. S., DIETZMAN, R. H., LILLEHEY, R. C., *Effects of Methylprednisolone, Phenoxybenzamine and Epinephrine Tolerance in Canine Endotoxin Shock: Study of Isogravimetric Capillary Pressures in Forelimb and Intestine*, Surg., 1971, *70*, (2), 271—279.
70. MUNDTH, E. D., SOKOL, D. M., LEVINE, F. H., AUSTEN, W. G., *Evaluation of Methods for Myocardial Protection during Extended Periods of Aortic Cros Clamping and Hypoxic Cardiac Arrest*, Bul. Soc. Int. Chir., 1970, *29*, (4), 227—235.
71. NEELY, W. A., *Cardiac and Renal Blood Flow. Comparison of the Effects of Isoproterenol, Phenozybenzamine and Levarterenol*, Arch. Surg., 1970, *100*, (2), 249—252.
72. NICKERSON, M., *Vascular Adjustments during the Development of Shock*, Canad. Med. Ass. J., 1970, *103*, (8), 852—859.
73. OLSEN, W. R., *Capillary Flow in Haemorrhagic Shock. 3. Metaraminol and Capillary Flow in the Nonanesthetized and Anesthetized Pig*. Arch. Surg., 1969, *99*, (5), 637—640.
74. PAPADOPOL, S., *Tulburările de hemodinamică*, Editura Medicală, Bucureşti, 1971.
75. PÎRVU, V., *Mecanismul celular al contracţiei miocardului*, Viaţa Medicală, 1970, *XVII*, (22), 1017—1024.
76. POTVIN, P., *Les effets de modifications de la pression sushépatique sur la circulation du foie chez le lapin*, Agressol., 1969, *10*, (1), 45—49.
77. RACE, D., COOPER, E., *Haemorrhagic Shock: the Effect of Prolonged Low Flow on the Regional Distribution and Its Modification by Hypothermia*, Ann. of Surg., 1968, *167*, (4), 454—460.
78. RATLIFF, N. B., HACKEL, D. B., MIKAT, E., *Myocardial Carbohydrate Metabolism and Lesions in Haemorrhagic Shock. Effects of Hyperbaric Oxygen*, Arch. Path., 1969, *88*, (5), 470—475.
79. REED, R. R., OWENS, G., *Simultaneous and Instantaneous Blood Fow and Tissue Gas Measurements in Experimental 'Stroke' Therapy*, Surg., 1971, *70*, (2), 254—261.
80. REICH, M. P., EISEMAN, B., *Tissue Oxygenation Following Resuscitation with Crystalloid Solution Following Experimental Acute Blood Loss*, Surg., 1971, *69*, (6), 928—931.

Scanned with OKEN Scanner

6
SECTORUL INTERSTIȚIAL

„Celulele se asociază în societăți pe care le numim țesuturi și organe..., iar sociologia celulară este mult mai complexă decît cunoașterea structurii și funcției celulei considerate separat"

ALEXIS CARREL

6.1 Colagenul
6.2 Oscilațiile hidroelectrolitice interstițiale
6.3 Celulele interstițiale
6.4 Glicoliza și transportul transcapilar
6.5 Sistemul reticuloendotelial
  6.5.1 Fagocitoza
  6.5.2 Anticorpogeneza
6.6 Substanțele vasoactive interstițiale
  6.6.1 Histamina
  6.6.2 Heparina endogenă
  6.6.3 Serotonina
  6.6.4 Prostaglandinele
6.7 Oscilațiile metabolice ale interstițiului
6.8 Circulația limfatică
  6.8.1 Reodinamica limfatică
  6.8.2 Vehiculul limfatic în șoc
  6.8.3 Oscilațiile fluxului limfatic în șoc

Bibliografie selectivă

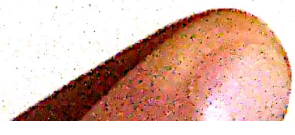
Interstițiul este un spațiu de tranzit între epiteliile organizate în organe *(organite in viscera)* și sistemul canalar de circulație a fluidelor și gazelor. Conținînd o mare cantitate de fluid, în șoc interstițiul este „spațiul de recul" sau amortizorul primar al pierderilor volemice, în urma cărora intră într-un sistem oscilant de schimburi cu sectorul intravascular și cu cel intracelular.

În plus, acest spațiu este prevăzut și cu o „supapă" ce îi permite reajustări particulare — sistemul limfatic.

Țesut pe o grilă densă de colagen și populat de celule „poliglote", cu competențe funcționale esențiale pentru organism, interstițiul se mobilizează în stările de șoc la o luptă, a cărei complexitate merită un studiu separat (fig. 6.1).

6.1 COLAGENUL

Colagenul reprezintă o tramă de fibre proteice într-o matrice coloidă în care sînt încrustați cationi (Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}). Împreună cu fibrele de elastină, fibrele colagenice construiesc „scheletul moale" al organismului uman [20, 68]. Elaborată de fibrocit, fibra de colagen constă



Scanned with OKEN Scanner

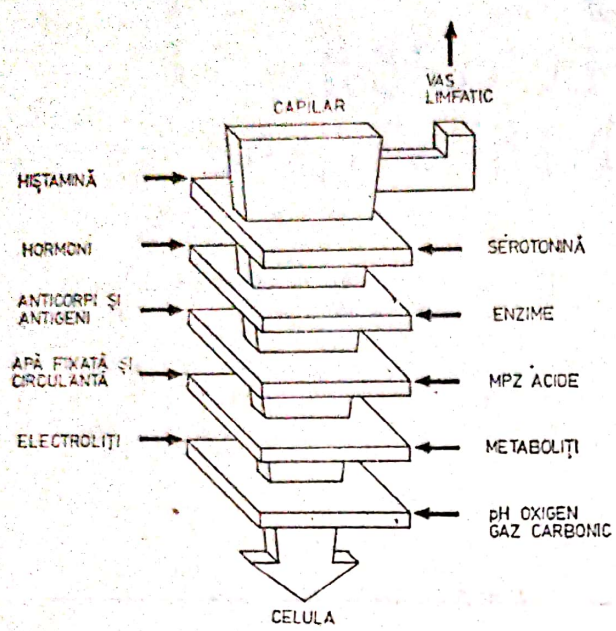


Fig. 6.1. Elementele activităţii spaţiului interstiţial.

dintr-un mănunchi de polipeptide (tropocolagen), formate la rîndul lor prin răsucirea împreună a trei lanţuri de aminoacizi. Reprezentînd 6% din greutatea corpului uman, fibrilele de colagen cîntăresc cca 4 200 g (la greutatea corporală de 70 kg) şi au o suprafaţă totală de peste un milion de metri pătraţi [12, 26]. Aceste caracteristici morfologice ale reţelei de colagen trădează proprietăţile sale sorbtive pentru apă şi electroliţi. Reţeaua colagenică poate interveni cu promptitudine în stările de şoc.

Lactacidemia s-a dovedit un constant stimulent pentru capacitatea de sechestrare colagenică a apei şi a electroliţilor [12]. Reţeaua colagenică interstiţială poate capta rapid pe un gram de ţesut colagen aproape 0,50 ml apă (adică în total peste 2 000 ml) şi 0,08 mEq de sodiu (adică în total peste 330 mEq Na). Buretele colagenic este deci capabil să reţină repede un fluid hiperton (cu peste 160 mEq Na‰) *(Fulton)*.

Trebuie înţeles că în stările de şoc această captare hidroelectrolitică importantă se face iniţial pe seama fluidului plasmatic ce este absorbit; se constituie apoi un *lac hiperton intervasculotisular* dăunător mediului celular, a cărui dezechilibrare urmează foarte repede.

Cum se produc în evoluţia şocului aceste importante oscilaţii hidroelectrolitice ?

În şocurile experimentale edemul interstiţial al substanţei fundamentale a fost maxim la 4 ore (măsurat prin creşterea radioactivităţii induse în trasori specifici) [12]. Edemul, exclusiv extracelular, apărea într-o relaţie strînsă cu scăderea *p*H-ului în substanţa fundamentală. Prin întreruperea conexiunilor vasculare s-a dovedit că edemul interstiţial nu poate fi atribuit numai clasicului fenomen al creşterii permeabilităţii vasculare, ci şi mecanismului de *sorbţie activă* pe care îl exercită colagenul. De asemenea claustrarea rapidă a electroliţilor nu se datorează exclusiv hiperaldosteronismului, deoarece acesta se manifestă peste 4 ore de la debutul stării de şoc *(Dillon)*.

6.2 OSCILAŢIILE HIDROELECTROLITICE INTERSTIŢIALE

Dinamica oscilaţiilor hidroelectrolitice interstiţiale este prezentată în fig. 6.2.

În prima etapă de şoc spasmul microcirculaţiei scade debitul sanguin şi „soarbe", prin osmoză în sectorul venular, fluid interstiţial, apărînd astfel cunoscutul fenomen al hemodiluţiei (vezi 5.1); în urma

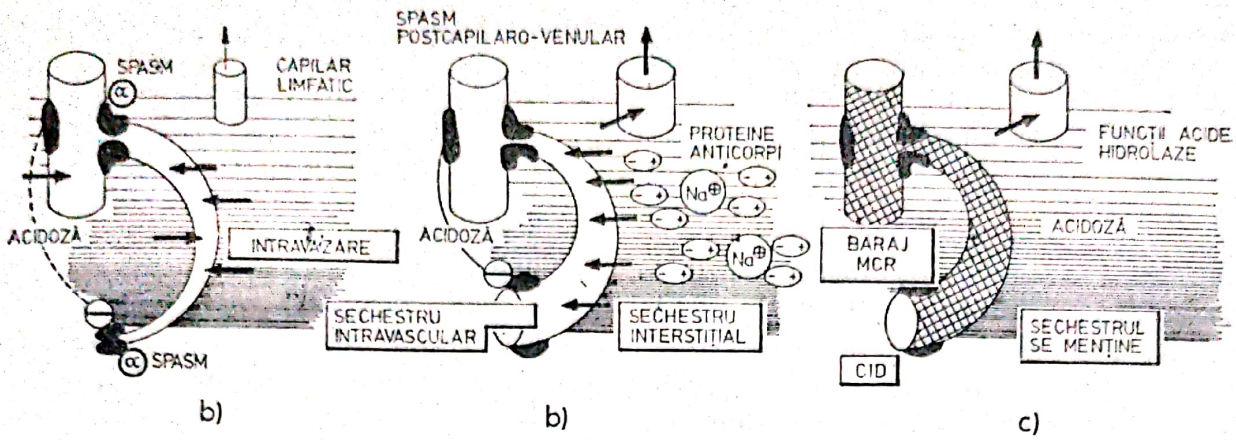


Fig. 6.2 :

a — după intravazarea pasageră de fluide ; *b* — se instalează sechestrul mixt intravascular (colagenic) ; *c* — în faza blocajului prin *CID*, suferința tisulară se va exprima pe căile limfatice printr-un flux de substanțe nocive.

acestui proces de intravazare fluxul limfatic are tendință să scadă inițial.

Dar foarte repede acidoza interstițiului hipoxic deschide asimetric ecluza microcirculației *(pooling)* și, datorită faptului că proprietățile sorbtive ale colagenului cresc pe măsură ce scade *p*H-ul, începe traversarea hidroelectrolitică inversă — din sectorul microcirculației spre interstițiu —, agravîndu-se hipovolemia intravasculară. Fluxul limfatic este în continuare scăzut, dar șunturile venulolimfatice încep să se deschidă larg, ca o adevărată „supapă" a microcirculației supraîncărcată cu fluide în sectorul ei de capacitanță (vezi și fig. 6.10).

Este un *moment critic* în evoluția șocului care adaugă sechestrul hidroelectrolitic colagenic sechestrului sanguin acidotic din microcirculație.

Apare deci un sechestru fluidic mixt : intra și extravascular cu scăderea severă a *VSCE*-ului. Această agravare corespunde fenomenului de preluare *(taking-up)* din șocul experimental și este exprimată în clinica umană prin apariția unei hipotensiuni accentuate. Datorită acestei mari pierderi de lichid circulant activ, mobilizarea farmacodinamică a microcirculației este insuficientă și de aceea șocatului trebuie să i se administreze cantități de fluide cu mult peste cele calculate ca pierderi reale.

În aceste momente (care în clinică se consumă în cîteva ore) se dă bătălia esențială ; se cer executate cîteva gesturi terapeutice hotărîtoare, care în practică nu sînt încă perfect codificate.

Care este categoria de fluide cea mai avantajoasă ? Un prim răspuns propune coloizii, ce ar putea readuce fluidul din interstițiu prin creșterea presiunii oncotice în vase. Adversarii soluțiilor coloidale au însă argumente reale :

- fluidul sechestrat în interstițiu fiind hiperton, deficitul electrolitic intravascular ar trebui corectat rapid, ceea ce nu pot realiza coloizii ;
- adaosul de coloizi ar fixa în continuare electroliții, agravînd pierderea lor plasmatică ;
- acidoza blochează efectele osmotice ale coloizilor de cinci ori mai intens ca efectele osmotice ale cristaloizilor ;

Scanned with OKEN Scanner

• scăderea viscozităţii sanguine se obţine mai eficient cu cristaloizi (vezi 7.1.5).

În practică trebuie întotdeauna înţeles *momentul terapeutic optim* în dinamica evoluţiei stării de şoc. Din nefericire, stabilirea acestui „moment" este prea puţin ajutată de investigaţia paraclinică obişnuită, ale cărei date, reflectînd static şi indirect perturbaţii izolate, conduc spre interpretări adeseori în contratimp.

Sectorul interstiţial este cea mai dificilă capcană a înţelegerii clinice şi terapeutice în dinamica stărilor de şoc.

A rămas în general valabilă concepţia de a încerca să se trateze orice stare iniţială de şoc cu cristaloizi sau/şi cu coloizi ; dar după ce microcirculaţia devine un sechestru fluidic cu spasm postcapilarovenular persistent coloizii nu mai pot fi de un real folos.

De această dată trebuie obligator lizat spasmul de ieşire din microcirculaţie, combătută acidoza şi hiperviscozitatea sanguină şi compensată lipsa intravasculară de electroliţi. Toate aceste deziderate se pot rezolva mai bine prin asigurarea unui flux de soluţii cristaloide. Abia după deschiderea microcirculaţiei şi „spălarea" funcţiilor acide coloizii intră din nou în discuţie pentru efectele lor osmotice remanente.

Dacă microcirculaţia a rămas blocată şi a apărut coagularea intravasculară diseminată, schimburile între vas şi interstiţiu sînt abolite. În aceste condiţii deversorul unic al spaţiului interstiţial devine *calea limfatică* ; fluxul limfatic creşte, drenînd sechestrul hiperton colagenic, dar împreună cu deşeurile periculoase ale celulelor în plină acidoză. Astfel, pe lîngă aportul util volemic, electrolitic, proteic şi de anticorpi, fluxul limfatic aduce şi un mănunchi de substanţe nocive organismului (vezi 6.6.2).

Terapia specifică acestui stadiu (dacă nu s-a prevenit prin anticoagulante) constă în trombolitice ; dimpotrivă, dacă proteoliza endogenă devine excesivă şi se suprapune cu efectele coagulopatiei de consum va trebui rezolvat un sindrom hemoragic de mare gravitate (vezi 11.4.3).

Cînd nimic nu a oprit evoluţia agravantă a stării de şoc, spaţiul interstiţial intră, odată cu toate celelalte structuri vecine, în stadiul ireversibil al şocului, al cărui prognostic sumbru face adeseori ineficient, dar nu inutil, orice gest terapeutic. Sectorul interstiţial este transformat într-un depozit de enzime hidrolitice eliberate de celulele dezintegrate ; apare un imens „lac acid", în care confluează, în mase necrotice, resturile celulare.

6.3 CELULELE INTERSTIŢIALE

Interstiţiul conţine atît celule proprii, cît şi celule de tranzit. Toate celulele care populează spaţiul interstiţial sînt derivatele foiţei embrionare mezodermale. Toate aceste celule deservesc funcţii generale de sistem sau asigură buna funcţionare locală a celorlalte asociaţii celulare derivate ectoendodermal care organizează parenchime sau mucoase.

Dintre celulele care înoată în substanţa fundamentală, armată cu fibrele de colagen şi elastină, sînt cîteva care deţin roluri active în stările de şoc (fig. 6.3). Avînd ca strămoş comun celula mezenchimală

Scanned with OKEN Scanner

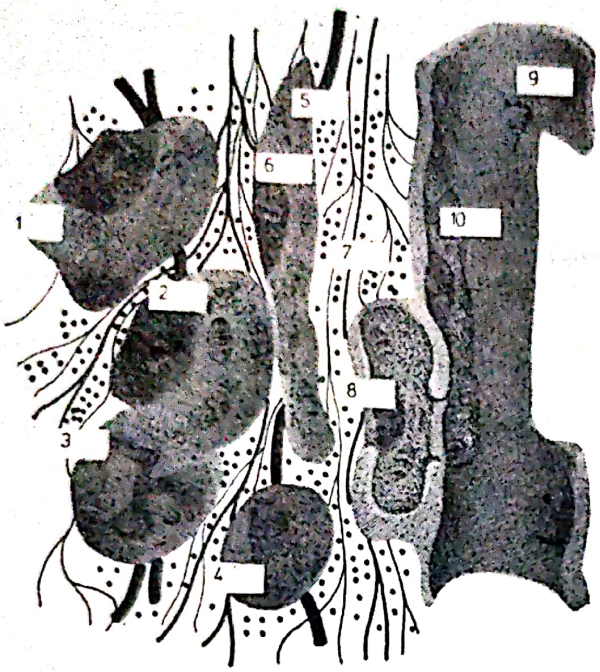


Fig. 6.3. Celulele ce populează interstițiul :
1 — macrofag ; *2* — mastocit ; *3* — leucocit ; *4* — limfocit ; *5* — sistem fibrilar ; *6* — fibrocit ; *7* — MPZ ; *8* — pericit ; *9* — capilar ; *10* — intimacit.

primitivă, prin care se înrudesc cu reprezentantele celulare ale liniei sanguine și ale *SRE,* între toate aceste celule sînt posibile frecvente schimbări histofuncționale.

Intimacitul (endoteliocitul) este sărac în mitocondrii și bogat în microvezicule ; este despărțit de membrana bazală capilară printr-un spațiu subendotelial extensibil și are un important rol în procesele reologice intravasculare.

Pericitul are caractere asemănătoare celulelor musculare netede din peretele arteriolelor și venulelor; el este inclavat în dedublări ale membranei bazale capilare și are mitocondrii abundente și elemente fibrilare. Serotonina și histamina declanșează în pericit o activitate fagocitară. Membrana bazală are discontinuități, în dreptul cărora prelungirile intimacitului iau contact cu buzunarele care conțin pericite.

Macrofagele au aparat *Golgi* dezvoltat, vacuole și lizozomi abundenți, fiind pregătite pentru fagocitoză.

Mastocitul este uzina și rezervorul de serotonină, histamină și heparină, care sînt conținute în granule citoplasmice asemănătoare lizozomilor.

Fibrocitul sintetizează fibrele de colagen și mucopolizaharidele substanței fundamentale.

Limfocitul nu mai este doar celula finală a unui ciclu liniar de dezvoltare ; el este capabil de o „transfigurare" citofuncțională, care naște „imunoblastul" ori de cîte ori stimuli nespecifici sau specifici (hetero sau autoantigeni) impun creșterea competenței imunitare.

După caracterele lor metabolice, *Laborit* a denumit celulele lipsite de catene enzimatice intramitocondriale, *celule de tip A,* mai vechi pe scara filogenetică ; acestea au rol în digestia hidrolitică (fagocitoză), procurîndu-și energia din glicoliză.

Celulele de tipul B realizează energii cu mult mai mari prin procesele oxidative intramitocondriale (vezi 8.2.1).

Alături de trombocit și nevroglii, intimacitul și majoritatea celulelor interstițiale și ale *SRE* menționate aparțin tipului celular *A.*

6.4 GLICOLIZA ȘI TRANSPORTUL TRANSCAPILAR

Peretele capilar, ca orice membrană lipoproteică, este străbătută cu ușurință de substanțele liposolubile. În schimb, pentru trecerea simplă a

Scanned with OKEN Scanner

glucozei, aminoacizilor sau a ureei prin bazala peretelui capilar ar trebui să existe pori de cel puţin 60 Å, ceea ce încă nu este dovedit cu certitudine.

S-a propus încă de mult posibilitatea traversării *active* transintimacit, care însă trebuie făcută într-un interval de timp în jur de 0,012 secunde, adică în perioada de traversare a microcirculaţiei de către unda sanguină.

După multiple analogii, *Laborit* a sugerat un mecanism activ particular susţinut de glicoliza intimacitului. Este stabilit faptul că glicoliza asigură fagocitoza şi că blocanţii glicolizei inhibă întotdeauna funcţia fagocitară a *SRE*. Ciclul pentozelor este şi el interesat în fagocitoză : în mod normal, în aerobioză, $NADPH_2$ este dehidrogent şi formează H_2O_2, care oxidează membranele lipoproteice lizozomiale, unde sînt digerate particulele înglobate în prealabil. Totodată, activarea căii pentozelor asigură şi sinteza membranelor lipoproteice necesare veziculaţiei de înglobare. Fagocitoza completă presupune deci atît înglobarea, cît şi digerarea intralizozomială.

Asemănînd pentru unele aspecte fagocitoza (înglobarea de solide) cu pinocitoza (înglobarea de lichide), *Laborit* presupune acelaşi suport energetic glicolitic şi pentru pinocitoză ; în continuare, el consideră şi *tranzitul* de vezicule diferite prin intimacit similar pinocitozei, dar fenomenul fiind doar o traversare fără înglobări şi digerări ; găseşte mai potrivit termenul de *cytopempsis*. Pentru efectuarea acestui transport intimacitul nu are nevoie şi de calea pentozelor, ci numai de glicoliză (particulele în tranzit nu sînt şi digerate). *De aceea orice blocare a glicolizei va determina şi stoparea traversării peretelui capilar transintimacit* [33].

Faptul că metabolismul glucidic intervine în schimburile active transcapilare de substanţe este subliniat şi de interferarea transportului ionic ; blocajul *glicolizei*, conducînd la un deficit total de *ATP*, este însoţit de retenţia sodată şi de edemul celular al intimacitului.

6.5 SISTEMUL RETICULOENDOTELIAL

6.5.1 FAGOCITOZA

Fagocitoza (înglobarea şi digestia endocelulară de substanţe fragmentate) este susţinută energetic de glicoliză şi de calea pentozelor. Ea este un fenomen filogenetic vechi şi nu necesită existenţa aparatului mitocondrial, care s-a perfecţionat ulterior. Fagocitoza este exercitată de celulele de tipul metabolic *A* (vezi 8.2.1). *Înglobarea* se face şi în anaerobioză, putînd fi asigurată un timp de randamentul energetic scăzut al glicolizei ; *digestia* pretinde însă numai aerobioza pentru buna funcţionare a ciclului pentozic.

Activitatea histaminei pe microcirculaţie favorizează trecerea leucocitelor în interstiţiu, unde acestea încep fagocitoza, alături de histiocitul tisular şi de toată populaţia celulară a *SRE* din interstiţiu [50, 52].

Particula înglobată endocelular reprezintă *fagozomul* ; acesta fuzionează cu lizozomii „virgini", formînd *fagolizozomul*, care, după digerarea particulei, se numeşte *lizozom secundar*. Fuziunea cere

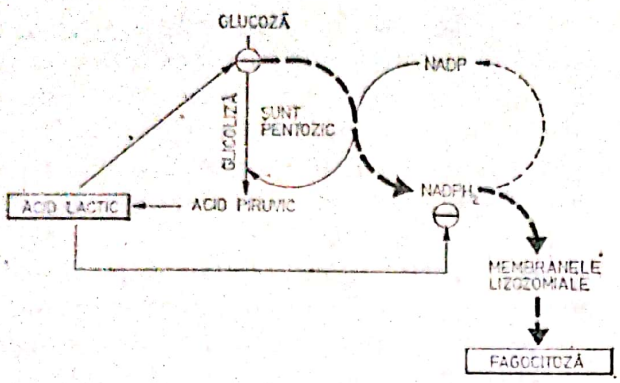


Fig. 6.4. Blocajul glicolizei și al ciclului pentozic inhibă fagocitoza.

oxidarea membranei lizozomiale, realizată prin funcții peroxidazice. Toate substanțele antioxidante sau reducătoare (vitamina E, cisteina, glutationul, levomepromazina, fenerganul, nupercaina etc.) sînt protectoare ale membranelor lizozomiale. Stimulenții căii pentozelor (printre care și γ-hidroxibutiratul de sodiu), oferind $NADPH_2$, au și ei un rol protector membranar.

Se știe că, în șoc, acumularea lactatului în exces va reduce *NAD* în $NADH_2$ și *NADP*, care va inhiba glicoliza (fig. 6.4). Este blocată în acest fel funcția de înglobare de particule, adică *funcția fagocitară a SRE*. Dihidroxiacetona — accelerator specific al glicolizei — poate restabili activitatea fagocitară a *SRE*.

În prima fază a stării de șoc glicoliza este stimulată, fiind singura posibilitate a celulei de a produce energie în lipsa oxigenului (vezi 8). Una din marile consecințe ale hiperglicolizei inițiale este stimularea *SRE*, care se obiectivează și prin creșterea activității peroxidazice a serului [32]. Blocajul experimental al *SRE* a condus constant la agravarea stării de șoc, în special în șocurile bacteriene [3, 11, 13, 35].

Dar hiperglicoliza este o posibilitate metabolică autolimitată. Produsul său final, acidul lactic, în condiții fiziologice, este mai departe dehidrogenat în celulele de tipul *B*, care posedă ciclul *EMK*. În șoc aceste celule nu-și pot arde însă nici propriul lor acetat-activ, astfel că acidul lactic (ca și $NADH_2$ și $NADPH_2$, care se acumulează concomitent) va bloca glicoliza. Activitatea fagocitară a *SRE* se va prăbuși rapid, odată cu agravarea stării de șoc [4, 57, 60].

Funcția fagocitară a *SRE* poate fi susținută sau chiar stimulată cu: dihidroxiacetonă, acid glicolic, trioleină etc. [3, 34]. După administrarea de trioleină, hiperfagocitoza a fost dovedită prin hipertrofia celulelor *Kupffer*-ene și a macrofagelor splenice; dar plămînul s-a încărcat în mod fatal cu microemboluși, blocîndu-l. S-ar putea ca hipertrofia celulară să se datoreze numai înglobării trioleinei, care ar avea un efect inhibant și nu stimulant al fagocitozei *(Altura, Lázár)*.

Prăbușirea funcțiilor *SRE* are implicații și asupra sistemului coagulolitic, pentru care *SRE* este organ de *clearance* (vezi 7.4). *SRE* captează avid coloizii cu greutate moleculară de peste 50 000, dacă aceștia sînt administrați în perioada sa de hiperactivitate fagocitară inițială.

Activitatea *SRE*, ca organ de *clearance*, este evidentă în fenomenul *Schwartzman-Sanarelli*, cînd după a doua administrare de endotoxină se produce *CID* (prima administrare blochează *SRE*). Același rezultat se obține și prin perfuzarea de lipide. Administrarea de endotoxină a produs și creșterea *AGL* și hiperlipemie, care influențează sistemul de *clearance* al *SRE*.

Scanned with OKEN Scanner

6.5.2 ANTICORPOGENEZA

Atît anticorposinteza, cît şi sinteza numeroaselor componente din sistemul *C'* solicită un lanţ de operoni, care în şoc nu mai dispun de un reglaj corect asigurat intra şi extracelular. Apare un răspuns imunitar denaturat, iar codul genetic suferă o deteriorare treptată, sancţionată dealtfel destul de prompt de apariţia autoanticorpilor anti-ADN izolaţi în diferite forme de şocuri (vezi 4.11).

Se pare că activitatea imunitară a *SRE* persistă şi după prăbuşirea funcţiei sale fagocitare [17, 29, 39, 44, 57]. Se ştie că o parte din şocaţii reechilibraţi volemic şi metabolic sînt apoi pierduţi prin infecţii. Scăderea rezistenţei la infecţii se datorează atît prăbuşirii indicelui opsoninelor plasmatice, cît şi prelungirii timpului de contact dintre bacterie şi celula fagocitară hipoxică. Îndată ce bacteriile invadează sîngele sau ţesuturile, ele sînt îmbrăcate de opsonine (anticorpii naturali sau de imunizare şi hiperimunizare, împreună cu complementul) şi dirijate la fagocite, care le înglobează şi le distrug prin digestie. Atît declanşarea „fluxului de opsonine", cît şi fagocitoza sînt exercitate de către *SRE*. În şoc, *SRE* este hipoxic şi este spălat de un flux sanguin lent în organele competente imunitar (ficat, splină, plămîn, măduvă osoasă şi stromă ganglionară limfatică) [42, 43].

În mod normal, circulaţia *limfocitelor călătoare* — la şi printre celulele cuboidale ale venulelor postcapilare din ganglionii limfatici — este stimulată de histamină; aceasta ia naştere local, prin activarea histidindecarboxilazei de către complexul antigen-anticorp [46]. Se produce o hiperemie locală funcţională care provoacă creşterea permeabilităţii membranare, permiţînd recunoaşterea antigenului şi producerea anticorpului. Activarea cascadei componenţilor complementului (în special *C'3* şi *C'5*), în prezenţa complexului antigen-anticorp, duce la stimularea histidindecarboxilazei, cu creşterea în continuare a fluxului sanguin şi limfatic în ganglioni [61].

Sistemul complementului pare interesat în însăşi fiziopatologia generală a stărilor de şoc. Se ştie de mult că complexul *C'* este scăzut mai ales în şocul bacterian *(From)*.

După blocarea *C'* (cu un factor purificat din veninul de cobra), injectarea experimentală a lipopolizaharidului bacterian nu a mai provocat hipotensiunea brutală care a apărut însă întotdeauna cînd nu s-a blocat sistemul *C'* [25]. Astfel s-a dedus că hipotensiunea iniţială din stările de şoc ar putea fi mediată de sistemul *C'*.

Răspunsul imunitar a fost cercetat în variate forme de şoc şi prin dozarea imunoglobulinelor. În general, imunoglobulinele *G* scad în stările de şoc şi revin lent în 1-2 luni, în timp ce imunoglobulinele *A* şi *M* par mai puţin influenţate [47].

6.6 SUBSTANŢELE VASOACTIVE INTERSTIŢIALE

Catecolaminele au fost prezentate în 4.2.2.

Indiferent de locul unde sînt produse, aminele vasogene (catecolaminele, serotonina şi histamina) solicită pentru sinteza lor o catenă enzimatică ce conţine obligatoriu şi o decarboxilază, al cărui cofactor

Scanned with OKEN Scanner

indispensabil este piridoxal-5-fosfatul, fabricat de bacteriile intestinale.

Histamina și serotonina sînt fabricate mai ales în mastocitele aliniate paravascular în sectorul microcirculației.

Plachetele sanguine sînt însă și ele un mare producător, în special de serotonină. Fabricarea masivă a acestor amine vasogene în agregatele plachetare care inundă plămînul poate fi stopată de exemplu de methy sergid (antagonist specific serotoninei), de heparină, de acidul salicilic (care inhibă eliberarea serotoninei din plachete), dar mai ales prin distrugerea bacteriilor enterale (de exemplu prin polimixină) (fig. 6.5).

6.6.1 HISTAMINA

Histamina este fabricată și stocată în mastocite, într-un complex granular, laolaltă cu heparina și o proteină de depozitare [25, 51]. Degranularea mastocitelor, cu eliberarea de histamină, se face fie prin acumularea interstițială de cationi (mai ales K^+), fie prin acumularea de CO_2 și de acid lactic. Provocînd vasodilatația microcirculației, histamina crește fluxul și spală cataboliții; este cunoscutul autocontrol tisular de perfuzie-nutriție și *clearance* celular.

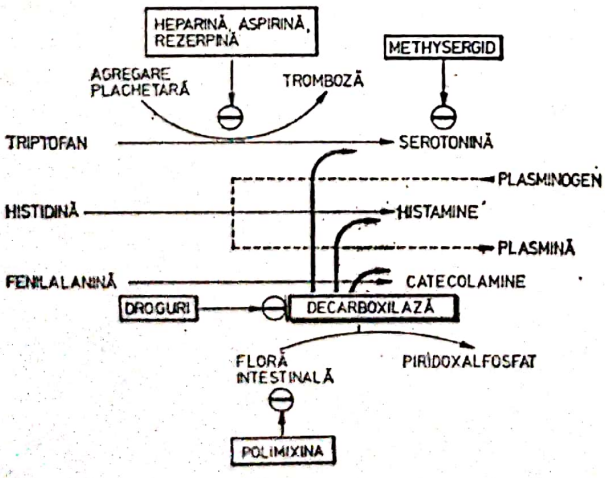


Fig. 6.5. Blocajul reacției decarboxilante stopează sinteza aminelor vasogene, a căror eliberare antrenează și activarea fibrinolizei.

În general, histamina este antagonistă catecolaminelor la nivelul celulelor netede din pereții vasculari (vasodilatație capilară cu hiperpermeabilitate), dar alteori acționează sinergic (vasoconstricție arteriolară). Totuși efectul său particular este vasodilatația sectorului micilor vase ale microcirculației, în timp ce serotonina rămîne vasoconstrictorul eficient pe arteriole și mai ales pe peretele venos *(Gecse)*.

În organism histamina se poate găsi sub formă *combinată* ori intrinsecă, *labilă* sau extrinsecă (eliberabilă din mastocite), și *tisulară* sau liberă [55].

În fiziopatologia șocului histamina a fost considerată mult timp cauza majoră a hipotensiunii; ea a fost căutată în sîngele subiecților cu cele mai variate tipuri de șoc și a determinat elaborarea unui model experimental de *șoc histaminic*. În prezent se știe însă că histamina este inactivată instantaneu în circulația sistemică la nivel tisular.

Antihistaminicile nu previn și nu combat hipotensiunea. În realitate, rolurile histaminei în șoc, ca și în patologia generală, deși sînt înțelese mai în profunzime, sînt tot atît de controversate astăzi ca și acum două decenii.

Trebuie însă amintită ultima relansare a rolului major al histaminei în *adaptarea organismelor la șoc*; o substanță particulară, rezistina *(adaptation factor)*, care poate

Scanned with OKEN Scanner

fi transferată odată cu plasma animalelor adaptate la şocuri repetate, s-a dovedit capabilă să inhibe sinteza şi eliberarea histaminei (inhibînd histidindecarboxilaza) [27, 35].

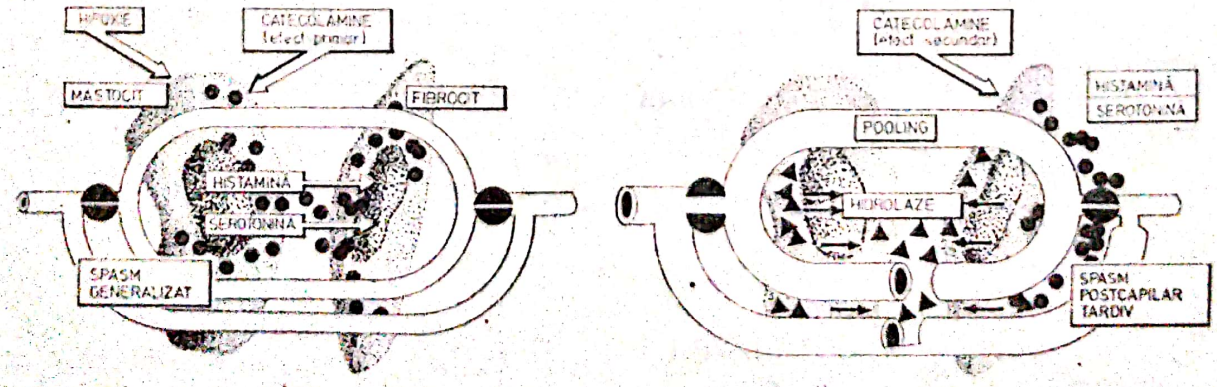
6.6.2 HEPARINA ENDOGENĂ

Heparina endogenă este un mucopolizaharid sulfatat, cu o încărcătură negativă apreciabilă, sintetizat în mod fiziologic de mastocit. Sarcinile pozitive (cu sursă plasmatică sau celulară) provoacă, în substanţa fundamentală interstiţială, eliberarea granulelor mastocitare, care, pe lîngă heparină, conţin histamină şi serotonină. În timp ce ultimele două acţionează asupra microcirculaţiei, heparina tamponează sarcinile pozitive din interstiţiu, fiind captată de fibroblast, unde este metabolizată.

6.6.3 SEROTONINA

Serotonina (5-hidroxitriptamina) este produsă în special de mastocitele asociate microcirculaţiei, dar şi de celulele argentafine din glandele *Lieberkühn* (celulele *Kultschitzky-Masson)* şi de plachete. În prezent, rolul ei în şoc a devenit mai clar chiar decît al histaminei. În concentraţii crescute a fost găsită în sîngele portal, mai ales la şocaţii cu suferinţă intestinală importantă (ocluzie, peritonită, pancreatită, infarct intestinal etc.). Efectul său pro-*sludge*, ca şi în creşterea viscozităţii şi a agregării plachetare, o fac total nedorită în patogenia şocului (vezi 7.4). Asupra microcirculaţiei are şi efectele produse de histamină, a cărei producţie se pare că o stimulează. Acţiunea sa constrictoare pe peretele venos accentuează spasmul postcapilarovenular. Dar în acelaşi timp serotonina poate fi considerată utilă în unele faze ale şocului, deoarece ameliorează întoarcerea venoasă. Serotonina acţionează metabolic ca un agent reducător, ceea ce poate fi folositor în cele mai multe faze ale şocului, cînd există o mare „foame de electroni" şi inhibă ciclul pentozelor (sintezele).

În şoc, histamina şi serotonina sînt balansate între mastocite şi fibroblaşti, într-un ciclu de evenimente suprapuse etapelor cunoscute ale şocului (fig. 6.6). Datorită sensibilităţii lor deosebite de hipoxie (poate şi direct la catecolamine), mastocitele se dezagregă primele,



a) *b)*

Fig. 6.6. Participarea mastocitului şi fibrocitului la starea de soc.

răspîndind granule de histamină și serotonină în masa fibroblaștilor, unde acestea sînt absorbite (fig. 6.6*a*). Dacă concentrația de catecolamine și acidoza progresează sînt dezintegrați și fibroblaștii ; în țesutul interstițial se eliberează din nou histamină și serotonină care inundă segmentul venular postcapilar. Apare o vasoconstricție venulară postcapilară ce accentuează sechestrul sanguin în microcirculație (fig. 6.6*b*). Începînd din această fază, datorită acidozei metabolice intracelulare, se va produce și explozia sacilor lizozomiali cu eliberarea de hidrolaze, care, pe plan celular, vor duce la autodigestie, iar pe plan sistematic, la activarea mecanismelor fibrinolitice și kininice (vezi 7.4).

6.6.4 PROSTAGLANDINELE

Din anul 1933 — cînd au fost izolate din lichidul seminal — și pînă în prezent prostaglandinele au fost găsite în aproape toate țesuturile, atît la om, cît și la animalele de laborator. S-a determinat structura chimică la peste 15 reprezentanți ai clasei, toți fiind cetone nesaturate, sintetizate biologic din acizii grași esențiali (avînd ca inel de bază acidul prostanoic). După acțiunea lor dominantă au fost clasate în următoarele grupuri :

(i) prostaglandinele *E* au activitate vasodepresoare, dar stimulează mușchiul neted nevascular ;

(ii) prostaglandinele *F* sînt vasopresoare ; stimulează și mușchiul neted nevascular ;

(iii) prostaglandinele *A* și *B* au activitate vasodepresoare mult mai evidentă decît aceea a grupului *E* și nu acționează aproape deloc asupra mușchiului neted nevascular.

Un reprezentant din ce în ce mai cunoscut al grupelor *A* și *B* este *medulina*, care, administrată sistemic, crește fluxul periferic, acționînd electiv asupra arteriolelor. Medulina ar fi „factorul renal vasodilatator" care poate acționa sistemic sau prin redistribuții intrarenale ; tot ea pare să fie și un „hormon natriuretic" eficient *(Bergström)*.

Prostaglandinele inhibă efectul lipolitic al epinefrinei și sînt antagoniste pentru glucagon și *ACTH*, putînd fi considerate ca *modulatori metabolici intracelulari* [7]. Pentru efectele pe celulele musculare netede nevasculare prostaglandinele au fost incluse în fiziopatologia sindromului carcinoid, a ulcerului duodenal și a celui gastric etc., iar pentru prezența lor în neuronii vegetativi sînt bănuite că au rol în transmiterea informației sinaptice, ele crescînd întotdeauna (deci și în șoc) în cazul stimulării axului neuroendocrin *(Zor)*.

6.7. OSCILAȚIILE METABOLICE ALE INTERSTIȚIULUI

Fenomenele hidroelectrolitice oscilante din interstițiu ce s-au prezentat mai înainte se suprapun de fapt oscilațiilor metabolice ale celulelor țesutului conjunctiv [33].

Oscilațiile metabolice insterstițiale se petrec în careul : mastocit și fibrocit-substanță fundamentală-fibrile-apă și electroliți.

În mod normal, celulele parenchimatoase și ale mucoaselor își desfășoară activitatea într-un mediu bogat în electroni, asigurat de spațiul interstițial perivascular. În aceste condiții ionii de hidrogen parcurg

Scanned with OKEN Scanner

cu uşurinţă drumul de la capilar la celulă, iar oxigenul îşi poate popula cu electroni orbitalii săi periferici incompleţi.

În interstiţiu constanţa sarcinilor negative este asigurată de sinteza mucopolizaharidelor. Sinteza este realizată de fibroblast, care posedă un echipament enzimatic complet. Catecolaminele, activînd fosforilaza, inhibă sinteza mucopolizaharidelor, pe cînd insulina, activînd hexokinaza, o stimulează pe calea acidului glicuronic. De asemenea, sinteza mucopolizaharidelor necesită prezenţa *NAD*-ului (în şoc se acumulează însă $NADH_2$) şi $NADPH_2$ (care în şoc este scăzut). În plus, în şoc este şi un hipercatabolism al mucopolizaharidelor, datorită eliberării în exces a hormonilor tiroidieni. Astfel, în şoc sinteza mucopolizaharidelor este însă inhibată.

În prima fază de şoc catecolaminele degranulează mastocitele; se eliberează serotonină, heparină, histamină şi kinine (vezi 7.4.5). Heparina endogenă este repede consumată, iar sinteza mucopolizaharidelor abolită. Astfel, iniţial se produce o invazie a ţesutului conjunctiv interstiţial cu sarcini pozitive (echivalentă cu o lipsă de electroni sau o *electronoragie*). Este o *fază oxidantă* (întîlnită şi în oricare reacţie inflamatorie) care stimulează fagocitoza, labilizarea lizozomilor şi hipermeabilitatea capilară. În această fază se mai găsesc cantităţile de oxigen necesare căii pentozelor pentru realizarea funcţiei peroxidice şi labilizarea lizozomilor. Hiperglicoliza celulară asigură fagocitoza şi anticorpogeneza (în celulele aparţinînd *SRE*) şi susţine energetic sistemele membranare de transport, adică mecanismele esenţiale de menţinere a selectivităţilor funcţionale intercompartimentale şi de împiedicare a anarhiei celulare (fig. 6.7).

Adaosul terapeutic de factori donori de electroni va proteja membranele, inclusiv cele lizozomiale, refăcînd grupele *SH*, şi va favoriza sinteza mucopolizaharidelor, ca elemente reducătoare la rîndul lor.

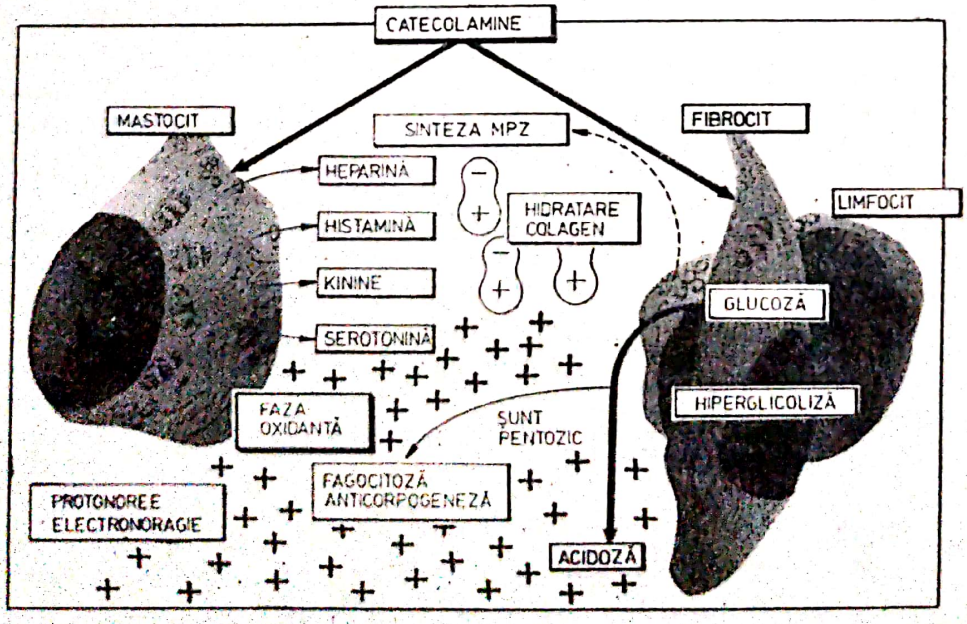


Fig. 6.7. Faza oxidantă a şocului în spaţiul interstiţial.

Dar și în lipsa terapeuticii adecvate, dacă nu e vorba de șoc ci de *ROPA*, urmează spontan o *fază reducătoare*, dominată de prezența glucocorticoizilor endogeni, care acționează în special pe fibroblaste, stimulînd sinteza de mucopolizaharide (fig. 6.8).

A treia fază este din nou *oxidantă*, lent reconstructivă, cicatrizantă. Este dirijată tot de glucocorticoizi, care, între timp, oxidîndu-se, își încep activitatea ca mineralocorticoizi și asigură evenimente flogistice reconstructive. De aceea, pentru a-și exercita rolul reducător din faza a doua, glucocorticoizii trebuie să fie hidrogenați eficient în ficat; altfel va predomina oxidarea lor periferică.

Evoluția oscilantă menționată este reconstructivă, armonică și economică.

În starea de șoc fenomenele metabolice din spațiul interstițial au însă o dezvoltare *anarhică*, deoarece invazia inițială de substanțe oxidante nu poate fi echilibrată. În șoc evoluția sistemului microcircu-

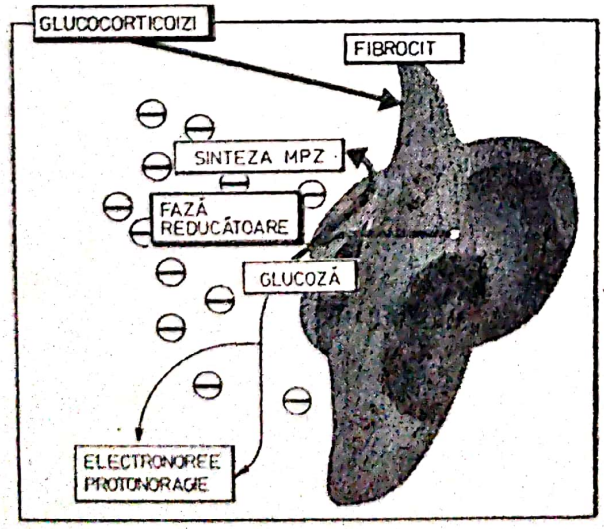


Fig. 6.8. Faza reducătoare.

lație-spațiu interstițial este agravată prin suferința progresivă a celor două componente. Celulele acidotice interstițiale eliberează hidrolazele lizozomiale, iar intravascular se desfășoară fenomene coagulolitice disarmonice (vezi 7.4).

6.8 CIRCULAȚIA LIMFATICĂ

6.8.1 REODINAMICA LIMFATICĂ

Circuitul limfatic este unidirecționat — de la periferie spre marile trunchiuri colectoare venoase. Rețeaua limfatică debutează periferic cu înfundări în formă de saci, de diverticuli sau de „degete de mănușă" înfipte în interstițiu. Capilarele limfatice sînt mai largi decît cele sanguine (au diametrul variind între 20-100 μ), iar peretele lor este format din celule endoteliale discontinue cu marginile în „frunză de stejar". Pereții capilarelor limfatice sînt adevărate „ferestre deschise", întrucît celulele endoteliale nu sînt sudate între ele. Intima vaselor limfatice are particularități histoenzimologice, care au sugerat un rol activ în concentrarea proteinelor (fig. 6.9).

Sistemul nervos, mușchii striați, epidermul și cartilajele nu au capilare limfatice. În alte regiuni însă limfaticele îndeplinesc funcții „vitale": de absorbție a acizilor grași în intestin și concomitent de multiplicare la ansa *Henle* a nefronilor.

Capilarele limfatice se continuă cu venulele limfatice care sînt moniliforme (au valvule cu umflături supravalvulare); urmează trunchiurile limfatice mari și cele colectoare, în pereții cărora se întîlnesc *fibre nedete musculare* ce asigură o progresiune activă a flu-

Scanned with OKEN Scanner

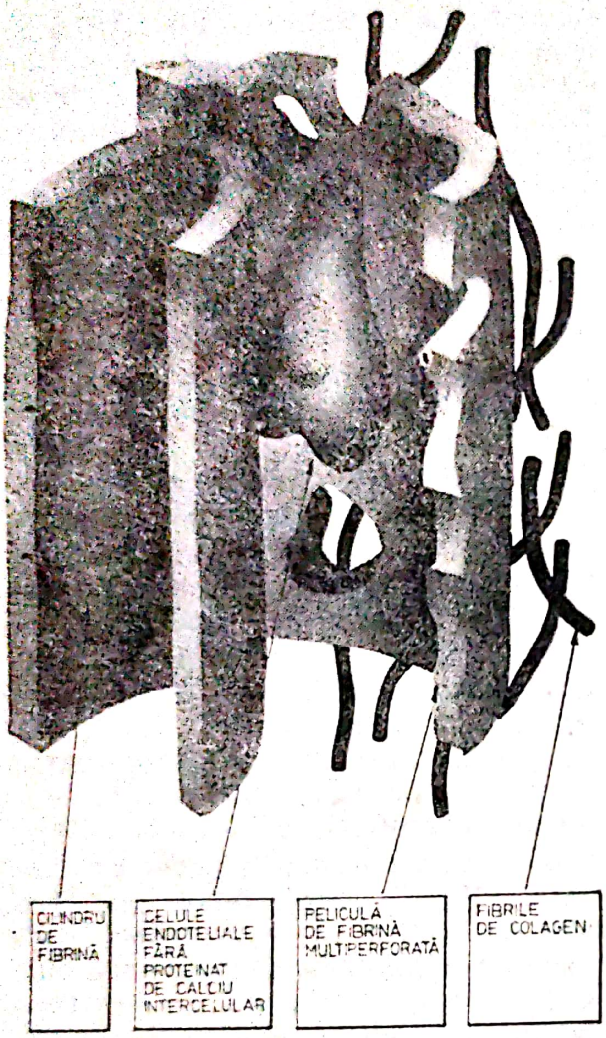


Fig. 6.9. Histostructura capilarului limfatic.

xului limfatic. Prin limfă se scurg zilnic 3-4 l de fluid (volum echivalent cu cel al întregului fluid plasmatic), care pătrunde în sectorul cav superior prin „unde de complianță" la apertura toracică superioară [23]. Fluxul limfatic este de 100 ml pe oră sau 1,3 ml/h/kg corp în repaus și de 4 ml/h/kg corp în timpul digestiei [15, 16].

Ficatul și rinichiul sînt cei doi mari producători de limfă. Rinichiul fabrică într-un minut o cantitate de limfă egală cu cea de urină. Obstrucția limfaticelor renale blochează mecanismul multiplicator contracurent al ansei *Henle*; ca urmare, în 2-3 zile apare și suferința tubulocitului. Suferința rețelei limfatice intrarenale joacă un rol major în instalarea *rinichiului de șoc.*

Debitul limfatic al ficatului este de aproximativ 1 ml/minut; el asigură 1/3 din cantitatea de limfă care trece prin canalul toracic. Marea răscruce hemolimfatică se află la nivelul spațiilor *Disse* [38, 56, 65].

Sistemul canalar limfatic străbate organele cu competență imunitară primară și secundară și în acest fel le solidarizează funcțional (vezi 4.11).

Limfa este un mare transportor de proteine [8, 69]. Pentru permeabilitatea pereților limfatici s-au emis multe ipoteze, toate subordonate conceptului general de traversare a membranelor. Încă din anul 1961 se credea că permeabilitatea este posibilă datorită porilor capilarelor limfatice; tot de atunci datează și ideea că substanțele pot traversa direct peretele prin dizolvarea lor în membrană sau prin interacțiunea chimică cu aceasta (mecanism greoi și lent).

Microscopia electronică a confirmat existența porilor la nivelul endoteliului vaselor limfatice mici, dar a evidențiat și faptul că vasele mari nu au pori și deci exodul proteinelor nu se poate produce decît în sectorul microcirculației sanguine și limfatice [45].

Dinamica limfatică debutează în interstițiu prin dezechilibrul acelorași forțe *Starling* care acționează și la nivelul microcirculației și care asigură întoarcerea fluidelor din interstițiu în sînge (fig. 6.10). Putînd prelua cantități mari de lichid din

Scanned with OKEN Scanner

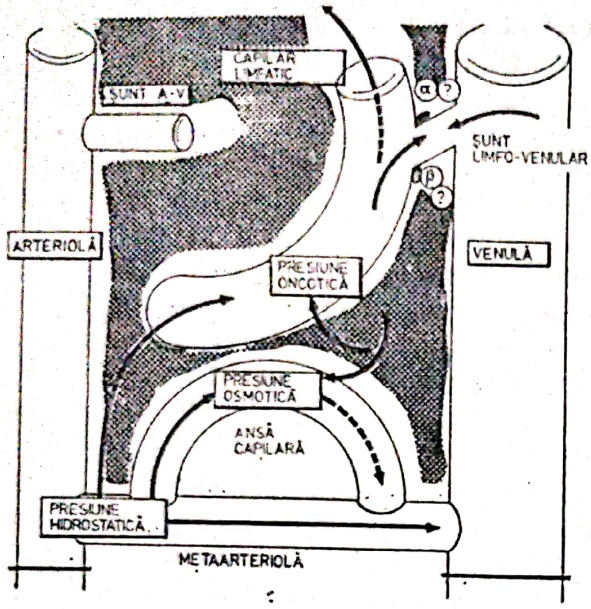


Fig. 6.10. Relația rețelei limfatice cu rețeaua microcirculației.

fluidul interstițial, limfaticele acționează ca un mecanism compensator important al volemiei circulante (așa se poate explica reacția diferită a sistemului limfatic în șocul noncardiogen și în șocul cardiogen) (vezi fig. 6.13).

Limfografii continue prin filmare au demonstrat existența la om a unei activități contractile a limfaticelor pelvine, inghinale și a canalului toracic; această activitate peristaltică se poate evidenția și manometric, după canularea canalului toracic. Mișcările proprii ale vaselor limfatice se datoresc faptului că musculatura netedă a acestora este bogat inervată; dealtfel observațiile histologice au demonstrat la om o textură simpatică în stratul superior al adventicei ce formează un plex strîns conectat musculaturii netede a canalului toracic.

Progresiunea fluxului limfatic este influențată indirect de:

- factorii ce sporesc ritmul de filtrare a lichidului din capilarele sanguine;
- mărirea presiunii venoase (prin compresiune pe vena cavă inferioară, deasupra locului de vărsare a venelor hepatice) crește fluxul limfatic hepatic, iar ligatura venei porte îl sporește în teritoriul intestinal;
- creșterea permeabilității peretilor capilarelor limfatice, datorită hipertermiei, histaminei și hipoxiei. Experimental (la cîine) s-a demonstrat că la nivelul trunchiului limfatic cardiac fluxul limfatic începe să crească atunci cînd P_aO_2 scade cu aproximativ 25%, atingînd maximum la o scădere de 50%. Cînd se dublează P_aCO_2 se dublează și fluxul limfatic. În șoc, hipoxia — însoțită de modificări ale P_aCO_2 și de acumularea metaboliților acizi — crește permeabilitatea capilară, lăsînd lichidele, electroliții și mai ales proteinele să pătrundă în vasele limfatice;
- creșterea activității funcționale a diferitelor organe cu formarea masivă de metaboliți mărește presiunea osmotică a interstițiului și atrage lichide din vasele sanguine; în aceste condiții crește și circulația limfatică;
- sporirea debitului limfatic este influențată și de mișcările toracice active și pasive (undele de complianță pulmonară).

O problemă încă neclară este acțiunea catecolaminelor asupra vaselor circulației limfatice [36, 37]. Se pare totuși că vasoconstricția vaselor limfatice, cu diminuarea producției de limfă, este un rezultat al stimulării catecolaminice conform cu răspunsul întregului sistem vascular la această stimulare.

Comunicațiile linfovenoase. În prezent, existența șunturilor limfovenoase nu mai este pusă la îndoială [9, 41, 54]. Din embriologie se

Scanned with OKEN Scanner

ştie că limfaticele şi venulele formează iniţial o singură reţea şi se pare că unele dintre aceste conexiuni persistă toată viaţa. Studiile clinice şi experimentale efectuate cu ajutorul trasorilor radioactivi au arătat că aceste şunturi au o activitate mult mai redusă la omul sau animalul normal, ele *intrînd în funcţiune (repermeabilizîndu-se) numai în anumite stări patologice, cînd fluxul fluidelor intersectoriale devine anormal (Teodorescu-Exarcu).*

Reţelele şunturilor limfovenoase sînt multiple şi se găsesc mai ales la nivelul venelor renale, suprarenale, azygos, sectorul portal, în peritoneu şi în mediastin. Nu trebuie neglijate în special *şunturile limfovenoase intraganglionare,* a căror existenţă a fost pusă în evidenţă prin examenul microscopic al ganglionilor limfatici blocaţi cu lipiodol ultrafluid după limfografie.

Şunturile limfovenoase răspund la o reglare neurohormonală complexă. Ele pot fi în funcţiune şi în absenţa oricărei ligaturi sau obstrucţii limfatice, prin injectarea de procaină sau de agenţi α-blocanţi. O serie de cercetări au arătat că epinefrina creşte debitul şi permeabilitatea comunicărilor limfovenoase, dar numai în teritoriul cav superior.

Şunturile limfovenulare reprezintă o *cale posibilă de evacuare* a limfei în venule. Dar circulaţia fluidelor se poate face şi în sens invers, ceea ce şi explică existenţa hematiilor în limfa ductului toracic (sindroamele de hipertensiune portală). La cirotici, atît ductul toracic, cît şi canalele limfatice viscerale sînt destinse sub presiunea fluidului în exces, care, lărgind vasele limfatice colaterale, face ca şunturile limfovenulare să devină funcţionale. Cînd se dezvoltă circulaţia colaterală prin intrarea în funcţiune a şunturilor portoazygocave se creează o presiune crescută în sistemul azygos, fapt care permite deschiderea şunturilor venulolimfatice şi pătrunderea hematiilor în limfa ductului toracic. Observaţia clinică de încetare a sîngerării varicelor esofagiene după drenajul limfatic prin canularea ductului toracic este un argument în plus al existenţei acestor şunturi venulolimfatice cu dublu sens [30]. Existenţa şunturilor venulolimfatice şi la nivelul plămînilor a fost demonstrată în stenoza experimentală a arterei pulmonare.

6.8.2 VEHICULUL LIMFATIC ÎN ŞOC

Corelaţia limfaticelor cu populaţia celulară interstiţială, precum şi cu diverşii produşi ai metabolismului celular este foarte intimă, mai ales în stările de şoc. Se ştie că în faza de debut a şocului acţiunea catecolaminelor şi a hormonilor hipofizo-suprarenalieni determină un efect litic şi limfopenizant asupra formaţiunilor limfoide. Pe lîngă eliberarea de anticorpi specifici şi nespecifici necesari în apărarea imediată antiinfecţioasă, această acţiune favorizează şi apariţia de nucleoproteine şi aminoacizi, care vor constitui materia primă necesară pentru procesele de reparaţie tisulară, dacă factorii lezionali sînt la timp înlăturaţi.

Limfa este transportorul limfocitar de elecţie. Dacă se produce o fistulă cronică de duct toracic şi se reintroduce limfa după liza hipotonă a limfocitelor conţinute, apare o depleţie limfocitară, în special în

Scanned with OKEN Scanner

zonele timodependente (splină, intestin și medulara ganglionilor limfatici) [24]. Depleția tuturor structurilor limfatice de „imunoliți" se face dealtfel extrem de rapid și în șoc pe căile limfatice [5, 14].

Studiindu-se dereglările ce survin în sinteza acizilor nucleici din limfocite la pacienții cu șoc postcombustional, s-a dovedit că acestea pot afecta atît mecanismele umorale, cît și pe cele celulare ale imunității [19]. Pentru a analiza defectul limfocitar la 15 pacienți ce au suferit arsuri de 60 pînă la 95% din suprafața corpului s-a determinat ritmul de sinteză al *ADN* și al *ARN*. În ziua a 2-a și a 19-a de la arsură, din sîngele periferic s-au recoltat limfocite care au fost izolate, cultivate la 37°C și marcate cu uridină tritiată, la 23 ore, și cu timidină tritiată, la 31 ore. În aceste culturi atît sinteza *ADN*, cît și de *ARN* au fost mai intense proporțional cu suprafața arsurii și cu timpul scurs de la debutul șocului. Sinteza crescută de acizi nucleici poate fi considerată ca răspuns la acțiunea produșilor eliberați în arsuri termice, care, printr-o limfocitoliză intensă imediat postagresiune, pot compromite ulterior apărarea celulară a organismului datorită sintezei anarhice de autoanticorpi [40, 53].

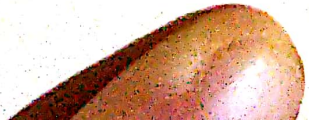
În fazele tardive ale șocului drenajul fluidului interstițial prin limfatice, pe lîngă aportul binefăcător volemic, proteic și electrolitic, aduce în marea circulație și substanțele de deșeu metabolic ale celulelor în acidoză. Datorită șuntării renale, aceste deșeuri nocive nu pot fi eliminate, iar ficatul hipoxic nu le poate neutraliza, închizîndu-se un circuit vicios cu componentă limfatică, care duce la agravarea stării de șoc. Serotonina vehiculată prin limfatice accentuează spasmul capilar venular, iar cea mai mare parte din toxicele enterale iau și ele calea limfatică.

La 8 ore după injectarea intraperitoneală (la cîine) a endotoxinei marcată cu ^{51}Cr, 15% din cantitatea injectată s-a găsit în canalul toracic drept, 6% în cel stîng și numai 14% în sînge, ficat, splină, plămîni și rinichi [18]. Aceasta confirmă „infectarea preferențială" a deversorului limfatic în șocul bacterian.

Întoarcerea limfatică vehiculează o concentrație periculoasă de bradikinină [62] și de hidrolaze lizozomiale colectate din spațiile largi retroperitoneale [22]. Alți autori, dozînd fosfataza acidă și β-glucuronidaza, prin canularea ductului toracic, au găsit în șocurile hemoragice concentrații crescute, și paralele, în plasmă și în limfă [6, 31]. Se pare că limfa este vehiculul preferat și al factorului depresor miocardic *(FDM)*, a cărui sinteză se realizează în spațiul pancreatic; exteriorizarea fluxului limfatic a dus întotdeauna la protecția cordului animalelor din experiment (vezi 7.4).

Ductul toracic este considerat și la om ca o derivație a fluidului interstițial hepatosplanhnic [2]. Deoarece în perioada de sechestrare intervasculocelulară (fig. 6.2) singurul canal de scurgere este ductul toracic, compoziția limfei din duct reflectă mai fidel metabolismul țesuturilor splanhnice decît o fac fluidele arterial și venos *(Barankay, Glenn)*.

În special în vene, presiunile de oxigen pot fi variabile; plecînd de la această observație, pentru a evalua precis oxigenarea splanhnelor



Scanned with OKEN Scanner

s-a recomandat şi dozarea presiunii O_2 în ductul toracic [48, 70]. Se pare că fluidul limfatic ar juca în unele etape de şoc un veritabil rol de „tampon", aducînd periodic şi fugace funcţii alcaline neutralizante ale acidozei sistemice. De aceea studiul schimburilor gazoase, a balanţei acidobazice şi a enzimelor lizozomiale în *sectorul limfatic* a furnizat date utile înţelegerii actuale a fiziopatologiei stărilor de şoc. Nu trebuie uitat însă că cercetarea reţelei limfatice, în general, şi mai ales în şoc, este încă în stadiul de debut.

6.8.3 OSCILAŢIILE FLUXULUI LIMFATIC ÎN ŞOC

Ca şi alte fenomene ale stării de şoc, şi reodinamica fluidului limfatic prezintă o evoluţie oscilantă [10, 59, 66].

În etapa şocului reversibil precoce stimularea hipercatecolaminică are şi asupra vaselor limfatice un efect constrictor; echipate cu un mecanism celular contractil, dotat cu α şi β receptori, vasele limfatice devin şi ele iniţial spastice. Astfel, în ductul toracic fluxul limfatic creşte puţin (pînă se elimină limfa conţinută la debutul stării de şoc), după care fluxul scade. În această perioadă reacţia simpatoadrenergică declanşată are ca obiectiv reechilibrarea hemodinamică rapidă. Intravazarea fluidului interstiţial se explică la început numai pe baza forţelor presionale *Starling* (fig. 6.11 *a*). Fluidul intravazat este însă lipsit de proteine şi se va putea menţine în spaţiul vascular numai atît timp cît presiunea de filtrare rămîne joasă; lichidele intravazate sînt izotone, fără proteine şi, din cauza hemodiluţiei, se elimină prin urină în aproximativ două ore. În şocul hemoragic intravazarea debutează chiar în timpul hemoragiei, continuă şi după oprirea ei, atingînd un maximum după 30-45 minute [66].

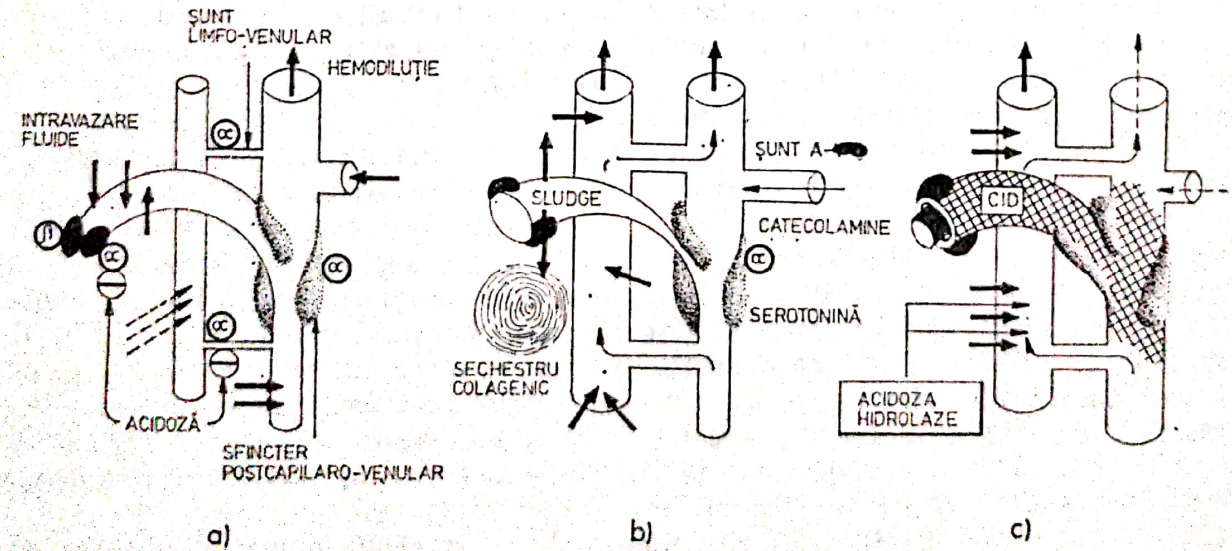


Fig. 6.11:

a — relaţia reţelei limfatice cu reţeaua microcirculaţiei în faza de şoc reversibil precoce: b — tardiv şi 6 — refractar.

În șocul reversibil tardiv, datorită tulburărilor metabolice, apare acidoza interstițiului și cedează barajul precapilar. Apare stagnarea fluidică în sectorul microcirculației și claustrarea hidroelectrolitică în spațiul interstițial.

Evenimentul dominant al acestei etape este spasmul prelungit al segmentului postcapilarovenular, deoarece el orientează acum toate circuitele fluidice posibile. Acest spasm, datorat activării α-receptorilor (poate β-receptorilor) [49] sau serotoninei și bradikininei [58], este o realitate fiziopatologică (în ciuda faptului că nu se știe încă foarte clar cine îl menține).

În această etapă de șoc drenajul limfatic își începe marele său rol, fiind o cale tubulară de întoarcere încă permeabilă.

Fluidul din sectorul microcirculației nu poate depăși spasmul postcapilarovenular și stagnează intravascular și în spațiul interstițial, unde buretele colagenic se hipertrofiază (vezi 6.1). Presiunea hidrostatică a interstițiului crește, ceea ce determină pătrunderea în rețeaua limfatică a fluidului bogat în proteine și electroliți, fie prin porii capilarelor limfatice (lărgiți prin prezența cataboliților tisulari), fie prin interacțiuni chimice cu constituenții membranei bazale a capilarului limfatic. Procesul este lent dar eficient, deoarece lichidele intravazate limfatic, concentrate în proteine, au rolul unei *autoperfuzii cu plasmă.*

În plus, fluxul limfatic aduce mari cantități de apă, de electroliți și de proteine în circulația de întoarcere, mai ales datorită unui eveniment mecanic simplu dar cu implicații dinamice deosebite — *deschiderea șunturilor venulolimfatice* [66, 67]. Prezența lor oferă posibilitatea ocolirii — prin regurgitare — a spasmului segmentului postcapilarovenular. Prin dispunerea lor multiplă, șunturile proximale obstacolului drenează fluidul din sectorul stagnant al microcirculației spre limfatice; aceasta are două consecințe: *sporirea fluxului limfatic dar și posibilitatea reîntoarcerii, în sens limfovenular, a fluidelor prin comunicările distale obstacolului* (fig. 6.10 *b*). În acest mod rețeaua limfatică din vecinătatea spațiului microcirculației poate ameliora falimentul reodinamic sanguin din etapa de șoc reversibil tardiv, acționînd ca un *burete multicanalar* cu numeroase posibilități compensatorii.

În etapa de șoc reversibil refractar sectorul microcirculației este complet blocat datorită apariției microcheagurilor diseminate *(CID).* Întrucît venula este blocată pe o mare întindere, singura cale posibilă de întoarcere este tot sistemul limfatic. În această etapă fluxul limfatic se menține crescut, dar de această dată aduce în concentrații mari și întreaga gamă de produși nocivi generați de suferința celulară prelungită.

În etapa finală (de șoc ireversibil), deși fibrinoliza a spălat sectorul microcirculației, în interstițiu s-a instalat între timp anarhia funcțională și morfologică celulară. Fluxul limfatic scade lent pînă la zero, odată cu dispariția tuturor factorilor care-l susțineau.

O mențiune specială trebuie acordată reacției adaptative a sistemului limfatic în timpul șocurilor cardiogene și noncardiogene [1, 66]. În

Scanned with OKEN Scanner

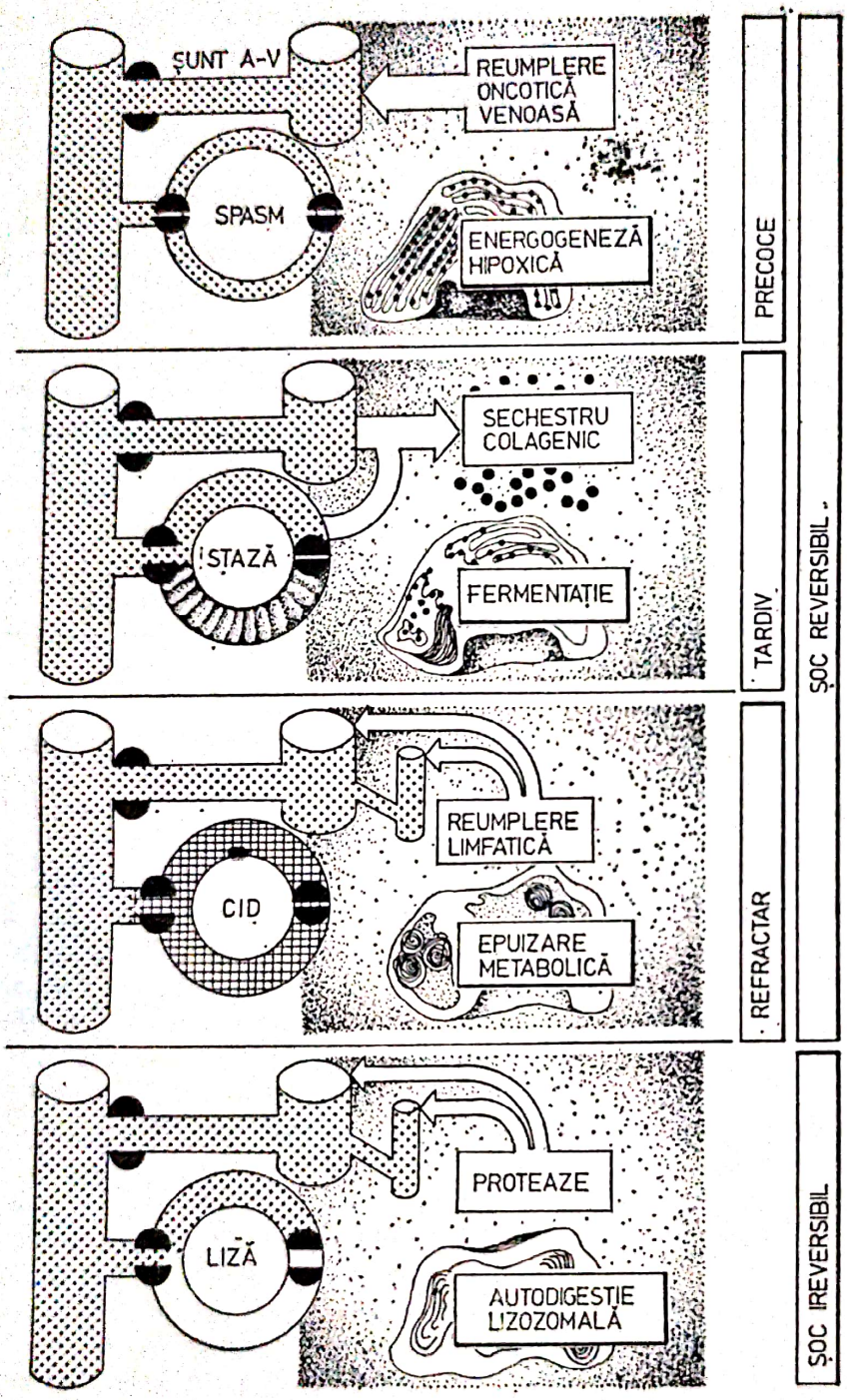


Fig. 6.12. Stadiile şocului cu ilustrarea participării circulaţiei limfatice (vezi şi fig. 1.13).

şocul noncardiogen fluxul limfatic sporeşte prin mecanisme indirecte:

- creşte permeabilitatea capilară;
- creşte presiunea totală interstiţială;
- scade presiunea oncotică a plasmei;
- creşte concentraţia proteinelor interstiţiale;
- histamina dilată sectorul de intrare în microcirculaţie şi provoacă spasm venular, facilitînd filtrarea spre interstiţiu şi „împingînd" coloana de limfă.

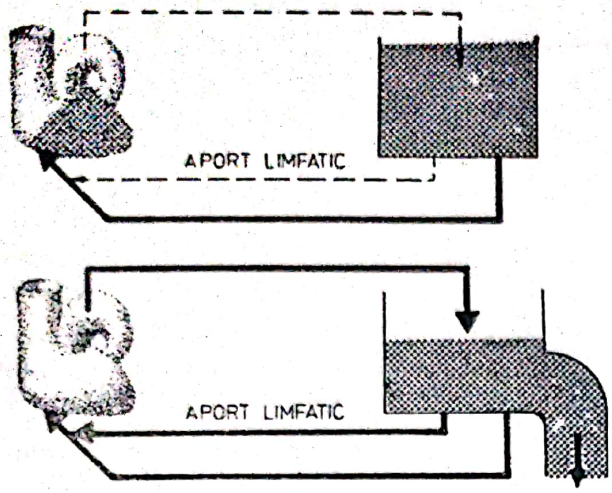


Fig. 6.13 :

a — în șocul cardiogen aportul limfatic diminuat nu supraîncarcă întoarcerea venoasă ; *b* — în șocul noncardiogen fluxul limfatic crește, ameliorînd întoarcerea venoasă.

În șocurile cardiogene toate aceste mecanisme periferice sînt mult diminuate, iar fluxul limfatic scade.

S-a constatat experimental și clinic că în timp ce la șocurile noncardiogene *PVC* scade și debitul limfatic crește, în șocul cardiogen *PVC* crește, iar debitul limfatic scade (fig. 6.13). Scăderea debitului limfatic în șocul cardiogen subliniază efortul organismului pentru menținerea homeostaziei, scăderea fluxului limfatic apărînd ca o „protecție" pentru un cod ineficient, care nu poate „împinge" tot ceea ce primește.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ADAMS, J. T., GERMON, R. H., SCHWARTZ, S. I., *Dynamics of Lymph Flow in Cardiac Shock*, Ann. Surg., 1969, *170*, (2), 193—198.
2. ALICON, F., HARDY, J. D., *Mechanism of Shock as Reflected in Studies of Lymph of Abdominal Organs*, Surg. Gynec. Obst., 1961, *113*, (5), 734—739.
3. ALTURA, B. M., HERSHEY, S. G., *Res Phagocytic Function in Trauma and Adaptation to Experimental Shock*, Amer. J. Physiol., 1968, *215*, (6), 1414—1419.
4. ALTURA, B. M., HERSHEY, S. G., *Effects of Glyceryl Trioleate on the Reticulo-Endothelial System and Survival after Experimental Shock*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, *175*, (3), 555—564.
5. BALCH, H. H., *Resistance to Infection in Burned Patients*, Ann. Surg., 1963, *157*, (1), 1—7.
6. BARANKAY, T., HORPACSY, G., NAGY, S., PETRI, G., *Changes in the Level of Lysosomal Enzymes in Plasma and Lymph in Haemorrhagic Schock*, Med. Exp., 1969, *19*, (5), 267—271.
7. BERGSTRÖM, S., *Prostaglandins : Members of a New Hormonal System*, Science, 1967, *157*, (3), 382—386.
8. BERGSTRÖM, K., WERNER, B., *Proteins in Human Thoracic Duct Lymph*, Acta Chir. Scand., 1966, 131, (5), 413—422.
9. BERMAN, I. R., MOSELEY, R. V., LAMBORN, P. B., SLEEMAN, H. K., *Thoracic Duct Lymph in Shock : Gas Exchange, Acid Base Balance and Lysosomal Enzymes in Haemorrhagic and Endotoxin Shock*, Ann. Surg., 1969, *169*, (2), 202—209.
10. BERNARD, J. P., BIRON, A., *Variations des liquides extracellulaires rapidement échangeables estimés par l'EDTA ^{51}Cr au cours du choc hémorragique*, Agressol., 1971, *12*, (4), 275—281.
11. BIOZZI, G., BENACERRAF, B., HALPERN, B. N., *Quantitative Study of the Granulopectic Activity of the Reticuloendothelial System*, J. Exp. Path., 1953, *34*, (3), 441—457.
12. BROIDO, P. W., BUTCHER, H. R., MOYER, C. A., *The Expansion of the Volume Distribution of Extracellular Ions during Haemorrhagic Hypotension and its Possible Relationship to Change in the Physical-Chemical Properties of Extravascular-Extracellular Tisue*, Arch. Surg., 1966, 93, (4), 556—661.
13. CHIRICUȚĂ, I., TEODORUȚIU, C., SIMU, G., MULEA, R., *Modificările sistemului reticulohistiocitar în șocul prin arsură*, Revista Sanitară Militară, 1965, *LXI* (număr special), 183—187.
14. CLEUDINNEN, N. G., BARNES, A. D., WILLIAMSON, N., *A Study of Antibodies to DNA in the Sera of Shocked*

Scanned with OKEN Scanner

hoid Tissues of Rabbits. II. Functional and Morphologic Studies in Adult Animals, Surg., 1971, *69*, 345—353.
44. MESROBEANU, I., BERCEANU, ȘT., *Imunologie și imunopatologie*, Editura Medicală, București, 1968.
45. MIHAI, C., FILIPESCU, Z., *Metabolismul normal și patologic al apei, sării și potasiului*, Editura Medicală, București, 1955.
46. MOORE, T. C., *A Theory of the Role of Histamine Metabolism in Transplant Rejection*, Surg. Gynec. Obst., 1971, *132*, (3), 489—491.
47. MUNSTER, A. J., HOAGLAND, H. C., PRUITT, Jr. B. A., *The Effect of Thermal Injury on Serum Immunoglobulins*, Ann. Surg., 1970, *172*, (6), 965—969.
48. NAGY, S., BARANKAY, T., TARNOKY, K., *Effect of Haemorrhagic Shock on Oxygen Tension of Thoracic Duct Lymph*, Physiol. Acad. Sc. Hungary, 1969, 35, (1), 87—92.
49. NELSON, M. C., NELSON, J. L., WELDON, W. E., VELA, R. A., *Mechanisms of Change in Thoracic Duct Lymph Flow during Hypotensive States*, Ann. Surg., 1970, *171*, (6), 883—891.
50. NIKULIN, A., PIKULA, B., GMAZNIKULIN, E., PLAMENAC, P., *Changes in the Endothelial Cells of Blood Vessels over the Recovery Phase Following Histamine Shock*, Folia Med. Fac. Univ., 1969, *4*, (1), 49—79.
51. NOSAL, R., SLORACH, S. A., UNVAS, B., *Quantitative Correlation between Degranulation on Histamine Release Following Exposure of Rat Mast Cells to Compound 48/80 in vitro*, Acta Physiol. Scand., 1970, *80*, (2), 215—221.
52. OLLODART, R., MANSBERER, A. R., *The Effect of Hypovolemic Shock on Bacterial Defense*, Amer. J. Surg., 1965, *110*, (3), 302—307.
53. POPESCU, E. A., *Patologie și terapeutică imunitară*, Editura Medicală, București, 1971.
54. PRESSMAN, J. J., DUN, R. F., *Lymph Node Ultrastructure Related to Direct Lymphatico-Venous Communication*, Surg. Gynec. Obst., 1967, *124*, (5), 963—973.
55. RAAB, W., *The Effect of Tritoqualine on Anaphylactic and Anaphylactoid Shock in Rats, Evaluated by Renal Enzyme Excretion Studies*, Med. Exp., 1969, *19*, (5), 301—311.
56. REDGRAVE, T. G., *Inhibition of Protein Synthesis and Absorption into Thoracic Duct Lymph of Rats*, Proc. Soc. Exp. Biol., 1969, *180*, (3), 776—780.
57. RITTENBURY, M. S., *The Response of the Reticulo-Endothelial System to Thermal Injury*, Surg. Clin. N. Amer., 1970, *50*, (6), 1227—1234.
58. ROCHA, E. SILVA, M., *The Physiological Significance of Bradykinin*, Ann. N. Y. Acad. Sc., 1963, *104*, (2), 190—197.
59. ROTH, E., LAX, L. C., MALONEY, J. V. S., *Ringer's Lactate Solution and Extracellular Fluid Volume in the Surgical Patient: A Critical Analysis*, Ann. Surg., 1969, *169*, (2), 149—164.
60. RUTENBURG, S. H., SCHWEINBURG, F. B., FINE, J., *In vitro Detoxification of Bacterial Endotoxin by Macrophages*, J. Exp., Med., 1960, *112*, (8), 801—807.
61. SCHAYER, R. W., *Relationship of Stress-Induced Histidine Decarboxylase to Circulatory Homeostasis and Shock*, Science, 1960, *131*, (2), 226—227.
62. SHAH, J. P., *Studies on the Release of Bradykinin by the Splanchnic Circulation during Endotoxin Shock*, J. Trauma, 1970, *10*, (2), 255—259.
63. SHANON, A. D., LASCELLES, A. K., *Lymph Flow and Protein Composition of Thoracic Duct Lymph in the Newborn Calf*, J. Exp. Physiol., 1968, *53*, (4), 415—421.
64. SUTHERLAND, N. G., BOUNOUS, G., GURD, F. N., *Role of Intestinal Mucosal Lysosomal Enzymes in the Pathogenesis of Shock*, J. Trauma, 1968, *8*, (3), 350—380.
65. SYLVEN, C., BORGSTROM, R., *Absorption and Lymphatic Transport of Cholesterol in the Rat*, J. Lipid Res., 1968, *9*, (5), 596—601.
67. TEODORESCU-EXARCU, I., CÂNDEA, V., IORDAN, T., BUCUR, I. A., *Șocul hipovolemic și circulația limfatică*, Revista Sanitară Militară, 1972, LXXV, (3), 337—342.
66. TEODORESCU-EXARCU, I., *Agresologie chirurgicală generală*, Editura Medicală, București, 1968.
68. VIDIK, A., *Function and Structure of Collagenous Tissue*, Göteborg, Dissertation, 1968.
69. WERNER, B., *The Biochemical Composition of the Human Thoracic Duct Lymph*, Acta Chir. Scand., 1966, *130*, (1—2), 63—76.
70. WITTE, C. L., COLE, W. R., CLAUS, R. H., DUMONT, A. E., *Splanchnic Tissue Oxygenation Estimation by Thoracic Duct Lymph pO_2*, Lympho., 1968, *1*, (4), 109—116.
71. ZWEIFACH, B. W., *Microcirculation*. Sc. Amer., 1959, *200*, (1), 56—64.

Scanned with OKEN Scanner

7
ELEMENTE DE HEMOREOLOGIE

„Deşi la un mare număr de întrebări s-au găsit răspunsuri, un număr tot atît de mare de întrebări apar mereu"

BLAISE PASCAL

7.1 Plasma
- 7.1.1 Funcţiile fluidului intravascular
- 7.1.2 Barierele biologice intersectoriale
- 7.1.3 Biologia apei
- 7.1.4 Sistemele macromoleculare
- 7.1.5 Osmoza şi polielectroliţii

7.2 Celulele sanguine
- 7.2.1 Eritrocitul
- 7.2.2 Trombocitul

7.3 Sîngele
- 7.3.1 Viscozitatea
- 7.3.2 Legile curgerii intravasculare
- 7.3.3 Presiunea de închidere

7.4 Sistemul coagulolitic
- 7.4.1 Fenomenul *sludge*
- 7.4.2 Coagularea intravasculară diseminată
- 7.4.3 Aglutinarea trombocitelor şi embolia lipidică
- 7.4.4 Sistemul plasminic
- 7.4.5 Sistemul kininic

Bibliografie selectivă

Reologia nu este nouă : *Poiseuille* a iniţiat-o încă în secolul trecut.

Curgerea unui fluid printr-un sistem tubular cu rezistenţă variabilă, ΔR, presupune crearea unui gradient presional, ΔP, care să asigure un *debit de volum*, Q_v, conform relaţiei :

$$Q_v = \frac{P}{R}, \qquad (1)$$

şi un *debit de masă de fluid*, Q_m, corespunzător formulei :

$$Q_m = \rho Q_v. \qquad (2)$$

Dar progresiunea fluidului nu se explică numai prin diferenţa de presiune. În realitate, mişcarea este asigurată de *energia totală a fluidului*, care depinde de dinamica tuturor funcţiilor sale de stare (energie internă, entalpie şi entropie) exprimate prin apariţia de gradiente presionale, cinetice, gravitaţionale, osmotice, electrice, termice etc.

Dintre particularităţile curgerii fluidului sanguin trebuie subliniate de la început :

(i) vasomotricitatea, care modifică continuu diametrele tubulare ;

(ii) viscozitatea, care își respectă numai relativ legile în sînge, mai ales în microcirculație ;

(iii) elasticitatea pereților vasculari și a elementelor figurate ;

(iv) caracterul pulsatil al fluxului.

Pentru a înțelege comportamentul fluidelor în șoc trebuie studiate fenomenele ce se petrec la frontierele intersectoriale. Apoi, socotind sîngele drept *țesut lichid alcătuit din plasmă și celule*, este necesar să se analizeze reologic separat aceste două componente, deși în realitate nu pot exista una fără cealaltă.

Ca soluție apoasă, plasma conține cristaloide disociate (ionii diferitelor săruri etc.), micromolecule nedisociate (glucoză etc.) și macromolecule ; de aceea se impune și prezentarea cîtorva proprietăți biofizice ale apei pure și apoi și ale macromoleculelor, care conferă apei calitatea de plasmă. Vor fi rezumate și cîteva proprietăți reologice ale celulelor sanguine, iar în final, proprietățile de ansamblu ale hemoreologiei.

7.1 PLASMA

7.1.1 FUNCȚIILE FLUIDULUI INTRAVASCULAR

Organismul uman în ansamblu poate fi considerat un sistem neomogen de macro și micromolecule într-o soluție apoasă. Menținerea fluidelor în diverse sectoare se realizează prin asimetrii osmotice, electrice etc., ca și printr-un travaliu biologic specific elementelor fiecărui sector (tabelul 7.1 și fig. 7.1).

Sectorul fluidului intravascular se distinge printr-o mare mobilitate și prin prezența de elemente celu-

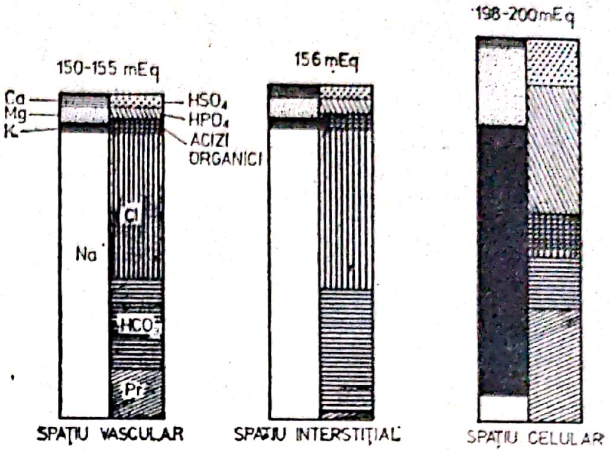


Fig. 7.1. Distribuția normală a electroliților în sectoarele hidrice ale organismului uman.

lare circulante ; fenomenele de *curgere* prin acest sector formează obiectul de studiu al *hemoreologiei*.

Circulația fluidelor în spațiul interstițial, limfatic și intracelular (în sistemul canalar al reticulului endoplasmatic), deși mai lentă, nu mai poate fi în prezent ignorată în stările de șoc. Dacă prima undă de șoc aparține fluidului intravascular, *circulația intercompartimentală* globală nu întîrzie să intre foarte repede în circuitele patologice ale perturbațiilor volemice.

Tocmai aceste deplasări volemice intersectoriale — *disvolemii* — dau axa patogenică a fenomenului de șoc, în care se pot întîlni ambele aspecte ale dezechilibrului hidric — edemul ca și deshidratarea. În stările de șoc caracterul acestor fluctuații volemice conduce la aproape toate formele clinice de deshidratare cunoscute (vezi fig. 7.2).

Fluidul intravascular transportă în întregul microsistem *energie, substanță* și *informație*, realizînd sincronizarea funcțională a tuturor sistemelor celulare.

În orice tip de șoc are loc o scădere a fluidului intravascular, con-

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 7.1 DISTRIBUŢIILE SECTORIALE HIDRICE ŞI ELECTROLITICE* (modificat prin combinarea datelor după *Bland, Gruber-Allgöwer, Fleischer* şi *Fattorusso*)

	Volum (ml)	Cationi (mEq ‰)				Anioni (mEq ‰)					
		Na^+	K^+	Mg^{++}	Ca^{++}	Proteine	HCO^{3-}	Cl^-	Acizi organici	HPO_4^{--}	OSH^-
Plasmă	3 500	142	4—5	2	5	16	27	101	6	2	1
Fluid interstiţial	15 000	135—145	4	2	5	1	30	115	7	2	1
Fluid intracelular	30 000	10	150—160	26—35	2	65	10	3	5—20	100	20
LCR	200—300	144	2—3				24	125			
Lichid transpirat	0—700	2—120	3—12					2—125			
Salivă	1 000—1 500	20—35	3—50				10—45	30—50			
Suc gastric	2 000—3 000	20—70	5—15					80—160			
Suc gastric (fără acid)	2 000—3 000	70—150	5—15				25—40	80—120			
Bilă	500—1 000	130—165	3—10				30—40	80—100			
Suc pancreatic	500—1 000	100—150	2—15		4	1,2	60—120	50—100			
Suc intestinal	2 000—3 000	80—150	6—15		4		30	40—130			
Fecale	100	50—150	7—15		300						
Ileostomie	variabil	5—150	3—10					20—130			
Cecostomie		40—50	8—15					40			
Aspiraţie gastrointestinală		150	10					60—120			
Aspiraţie intestinală		110	5					100			
Urină (g ‰)	1 500	5—6	2—6	0,1	0,2	0,02	0,1	7—9	0,8—1	1,2	2,7

* De remarcat particularităţile ionice ale fluidelor digestive.

Scanned with OKEN Scanner

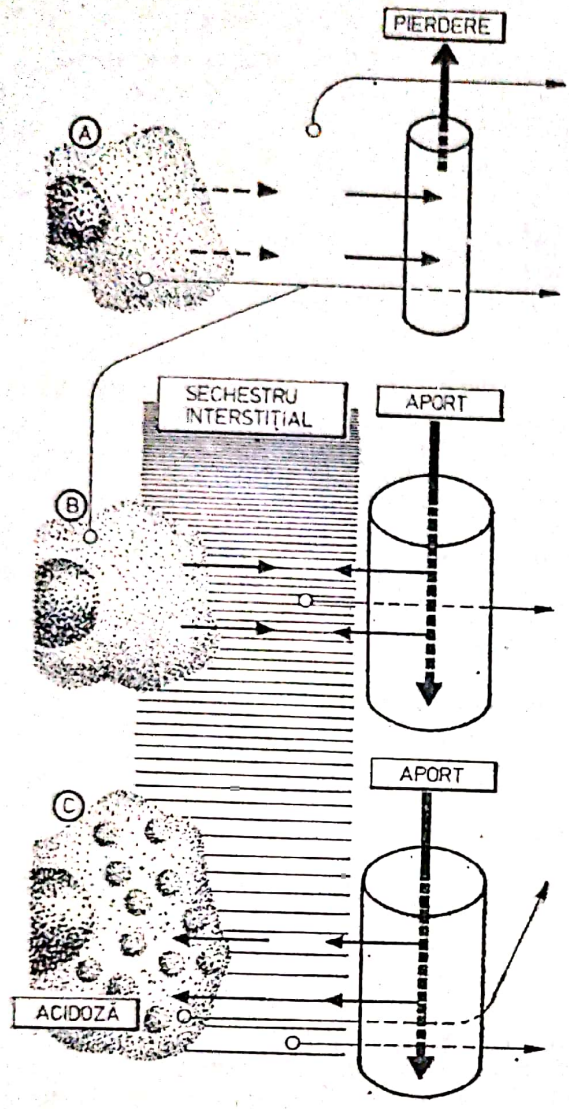


Fig. 7.2. Tipuri de deshidratare :
A — în primele etape de șoc are loc o deshidratare mixtă ; *B* — apariția sechestrului interstițial formează combinația : hiperhidratare extracelulară cu deshidratare celulară („edematosul însetat") ; *C* — în continuare, acidoza metabolică determină hiperhidratarea celulară, care se însoțește fie de o hiperhidratare extracelulară (aport excesiv), fie de o deshidratare extracelulară (aport insuficient : „deshidratatul cu desgust pentru apă").

ducînd la tulburarea funcțiilor vitale, ce pot fi îndeplinite numai de un sînge cu proprietăți cantitative și calitative optimale. Sîngele reușește omogenizarea următoarelor constante homeostazice :

(i) *izotonia* sau menținerea la valori constante a presiunii osmotice a plasmei ; la acesta concură atît cristaloizii, cît și coloizii plasmatici ;

(ii) *izovolemia* sau menținerea în fiecare sector a volumului optim de fluid ;

(iii) *izolonia* sau menținerea concentrației ionilor plasmatici la valori constante ;

(iv) *izoprotonemia* sau menținerea *p*H-ului la valori fiziologice ;

(v) *izotermia* sau menținerea constantă a temperaturii absolute la care metabolismul este posibil.

În plus sîngele asigură :

(i) transportul energetic, prin fluxul corpuscular de substrat nutritiv, din care celulele procură protonii ;

(ii) transportul gazos, ce reprezintă fluxul de oxigen la celulă, unde va fi încărcat cu electroni, și fluxul de CO_2, rest al substratelor organice, spre sistemele sale de eliminare ;

(iii) transportul informației, ce se realizează prin totalitatea mesagerilor glicoproteici, sterolici sau aromatici care ajung să scalde spațiile celulare, modelîndu-le activitatea în beneficiul ansamblului.

Aproape în totalitatea lor, aceste funcții sînt îndeplinite de *plasma sanguină circulantă* (eritrocitele intervin numai la transportul gazos și ceva mai puțin la menținerea *p*H-ului). Valoarea funcțională deosebită a plasmei este ilustrată de faptul că — dacă pentru a menține viața sînt suficiente numai 15% țesut hepatic, 25% țesut renal, 45% țesut pulmonar și dacă se poate trăi în absența splinei, a pancreasului, a stomacului și a peste jumătate din intestin — funcțiile vitale nu pot fi îndeplinite cu mai puțin de 70% din valoarea fiziolo-

Scanned with OKEN Scanner

gică a plasmei (fig. 7.3). Aşadar se poate pierde pînă la 65% din volumul total eritrocitar, dar nu se poate pierde peste 30% din volumul plasmatic.

Organismul uman conţine 60-80 ml/kg corp sînge integral, dintre care 30 ml eritrocite şi 40 ml plasmă. Valorile variază cu starea de hidratare a organismului, adipozitatea, suprafaţa corporeală etc.; corecţiile în funcţie de aceşti parametri se pot face după tabelele şi nomogramele binecunoscute [9, 19, 24, 28, 80, 84]. Răspîndirea volumului sanguin este ilustrată de fig. 7.4.

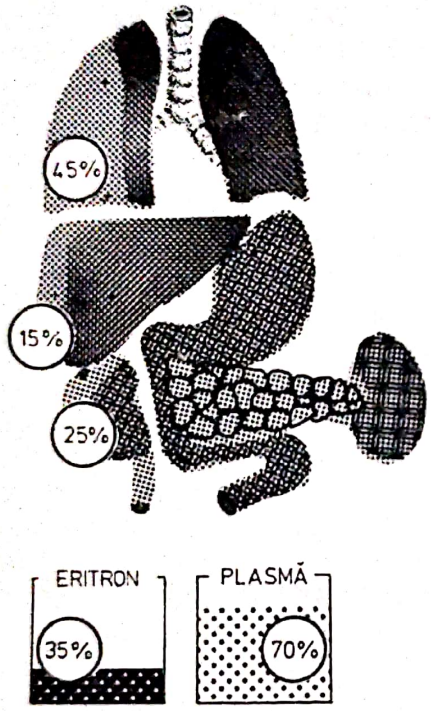


Fig. 7.3. Procentul de ţesut necesar menţinerii vieţii pentru cîteva viscere, comparativ cu volumul eritrocitar şi plasmatic (modificat după *Weil* şi *Shubin*).

O pierdere de peste 900 ml plasmă (peste 1 600 ml sînge, la un *Ht* de 45%) poate fi considerată *critică* la un om de 70 kg. Aşa cum s-a amintit, din punctul de vedere eritrocitar s-ar putea pierde pînă la 65% din eritron (ceea ce corespunde la sub 1,5 milioane eritrocite pe ml sînge restant), adică peste 1 000 ml masă eritrocitară; aceasta ar însemna o pierdere de peste 2 200 ml sînge, deci o situaţie critică din cauza deperdiţiilor plasmatice consecutive (1 200 ml plasmă).

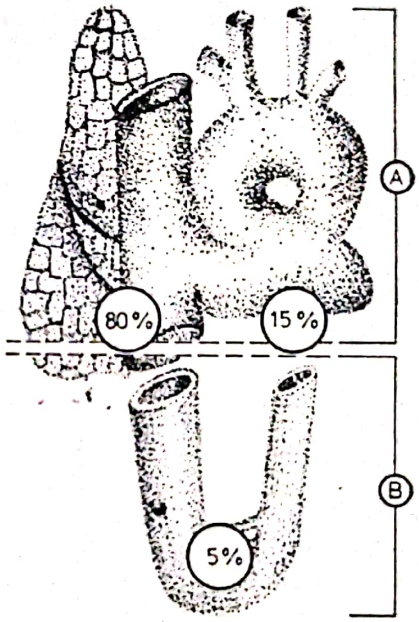


Fig. 7.4. Spaţiul arterial (15%) şi cel capilar de perfuzie activă (5%) sînt întrecute de spaţiul venos de capacitanţă (80%). Viscerele centrale, *A*, conţin 75% din volumul sanguin, iar periferia, *B*, numai 25%.

De aceea sînt suportate, relativ bine, repetatele crize eritrolitice ale unei anemii hemolitice, în timp ce arsurile pe o suprafaţă corporeală mai mare de 15% provoacă dezechilibre grave prin plasmoragia consecutivă. De asemenea, şocul hemoragic pur, corectat rapid cu sînge integral, are un bun prognostic, pe cînd şocul traumatic, în care se pierde disproporţionat de multă plasmă, este mai greu de reechilibrat. Plasmă se mai pierde şi în

intestin, în peritoneu, în mușchii contuzionați sau după endarteriectomie. Gravitatea șocului bacterian se datorează edemului interstițial al infecției, care sechestrează plasma ca într-o arsură. Un dezechilibru plasmatic sever îl produce și o pancreatită acută.

Clasificarea hemoragiilor acute după intensitatea lor respectă de fapt criteriul pierderii plasmatice [50, 101]. Deoarece zilnic se pierde și se reface 1/120 din eritron și se pot fabrica 40-50 ml sînge (numai cu resursele organismului), o hemoragie mică se *autocompensează* pînă la 10 zile, iar hemoragia gravă pînă la 20-30 zile. În tabelul 7.2 sînt prezentate cifrele cu valoare practică orientativă pentru gravitatea pierderilor volemice acute.

7.1.2 BARIERELE BIOLOGICE INTERSECTORIALE

Sistemele biologice sînt de o mare heterogenitate fizicochimică ; structuri cristaline se învecinează cu structuri amorfe, lichide sau semicristaline, Printre ele apar *frontiere*, ale căror particularități se exprimă în asimetriile compoziționale ale sectoarelor pe care le despart.

La aceste bariere se petrec fenomene de *ab* și *adsorbție*, acționează și legile tensiunii superficiale [26, 84, 91].

Există două bariere fundamentale în organism care în șoc se lasă greu traversate : *hematoaeriană* sau *alveolocapilară* (peretele alveolar, spațiul colagenoelastic și celular septal, peretele capilar) și *hematocelulară* sau *capilarotisulară* (peretele capilar, spațiul interstițial, granița celulară).

Variantele de barieră biologică sînt tot atîtea cîte sisteme funcționale sînt în organism. Deoarece suferința în șoc a unora dintre ele prezintă importanță, merită amintite : bariera *glomerulocapsulară*, care s-a redus la un sistem de dublă sită, prin suprapunerea necentrată a ochiurilor inegale a două membrane, plus un labirint subpodocitar, în care se petrec fenomene particulare de ultrafiltrare și de dializă ; bariera *hematoencefalică*, unde de asemenea a dispărut interstițiul, dar s-a interpus între capilar și neuron cenzorul stratului nevroglic (protecția sensibilității funcționale neuronale este ținta evidentă a acestei arhitectonici) ; *bariera endocrinocapilară*, care ajunge la intimitatea capilar-sistem reticular en-

Tabel 7.2 CLASIFICAREA PIERDERILOR VOLEMICE (după intensitatea lor)

Pierdere volemică globală	Volum de fluid la 70—75 kg corp		Sînge		Plasmă		Eritron	
	%	ml	%	ml	%	ml	mil/ml	Ht%
Moderată	<3	<2 000	<10	<500	<10	<300	>3	>30
Gravă	3—6	2 000—4 000	10—20	500—1 000	10—20	300—600	3—2	30—20
Critică	6—9	4 000—6 500	20—30	1 000—1 500	20—30	600—900	2—1	20—10
Foarte gravă	>9	>6 500	>30	>1 500	>30	>900	<1	<10

Scanned with OKEN Scanner

doplasmatic celular (ca în hipotalamus).

Elementul obligatoriu al oricărei bariere este cel puțin o *membrană biologică*. Aceasta constă dintr-o triplă sudură (ca la un semiconductor) formată dintr-un strat bimolecular fosfolipidic în interior și două straturi proteice la exterior. Se realizează o grosime totală de 75-100 Å, întreaga peliculă avînd pe alocuri pori cu diametre ce variază între 3 și 30 Å. Unii pori au diametre mai mari de 100 Å (la rinichi) sau de peste 300 Å (la sinusoide) după starea funcțională surprinsă. S-a raportat recent o așezare hexagonală a porilor pe membrana nucleară [100].

Membrana biologică formează *bazala* tuturor epiteliilor celulare, intră în constituția barierelor amintite și alcătuiește, printr-o plicaturare tridimensională, întreaga arhitectonică intracelulară (reticul, mitocondrii, lizozomi etc.). Dovedindu-se nu o peliculă inertă, ci un complex biologic cu un rol decisiv în menținerea vieții, membrana — ca sistem — a atras cercetători din variate discipline. Așa s-au descoperit semipermeabilitatea și selectivitățile sale, care-i permit crearea și menținerea unor asimetrii neconforme cu gradienții obișnuiți ai legilor fizicochimice; s-au stabilit fenomenele ce determină polarizarea, potențialul de repaus, precum și apariția și conducerea potențialului de acțiune; în fine, studiul termodinamic justifică considerarea *membranei biologice printre sursele fundamentale generatoare de entropie în organism, sursă care cedează ultima în stările de șoc* [21, 91, 94] (vezi 9.6.2).

Membrana biologică poate fi străbătută numai cu participarea energetică a acesteia *(mecanism activ)* sau în virtutea unor legi fizicochimice obișnuite *(mecanism pasiv)*.

Traversarea activă înglobează următoarele posibilități:

(i) *transportul prin „pompaj"* sau prin „cărăuși" *(carriers)* care presupune consum energetic de *ATP* și intervenții enzimatice; mecanismul constă într-o legare reversibilă a particulei la una din suprafețele membranei și eliberarea ei la cealaltă suprafață. În acest mod membrana este traversată de glucoză, de unii hormoni și de majoritatea ionilor metalici;

(ii) *fagocitoza* constă în înglobarea de particule solide prin veziculație membranară, de obicei endocelulară;

(iii) *pinocitoza* constă în înglobarea de particule lichide de ordinul a 10 000-20 000 Å, captate de răsfrîngerile membranare exocelulare;

(iv) *rofeocitoza* este înglobarea de particule foarte mici, prin invaginări, cu diametrul de numai 200 Å.

Traversarea pasivă respectă legile difuziei, osmozei, electrolizei etc.

Dintre aceste traversări trebuie amintită:

(i) *difuzia*, care condiționează în special pătrunderea O_2 și CO_2 în sînge. Se știe că aceste gaze sînt captate și transportate în cea mai mare parte intraeritrocitar, deoarece presiunile lor parțiale nu permit dispersia, prin simpla difuzie în plasmă, decît a unor mici cantități (fig. 7.5). *Legile difuziei au tendința de a guverna toate schimbările pasive dintre sectoarele despărțite de o barieră.* Acțiunii acestor legi i se

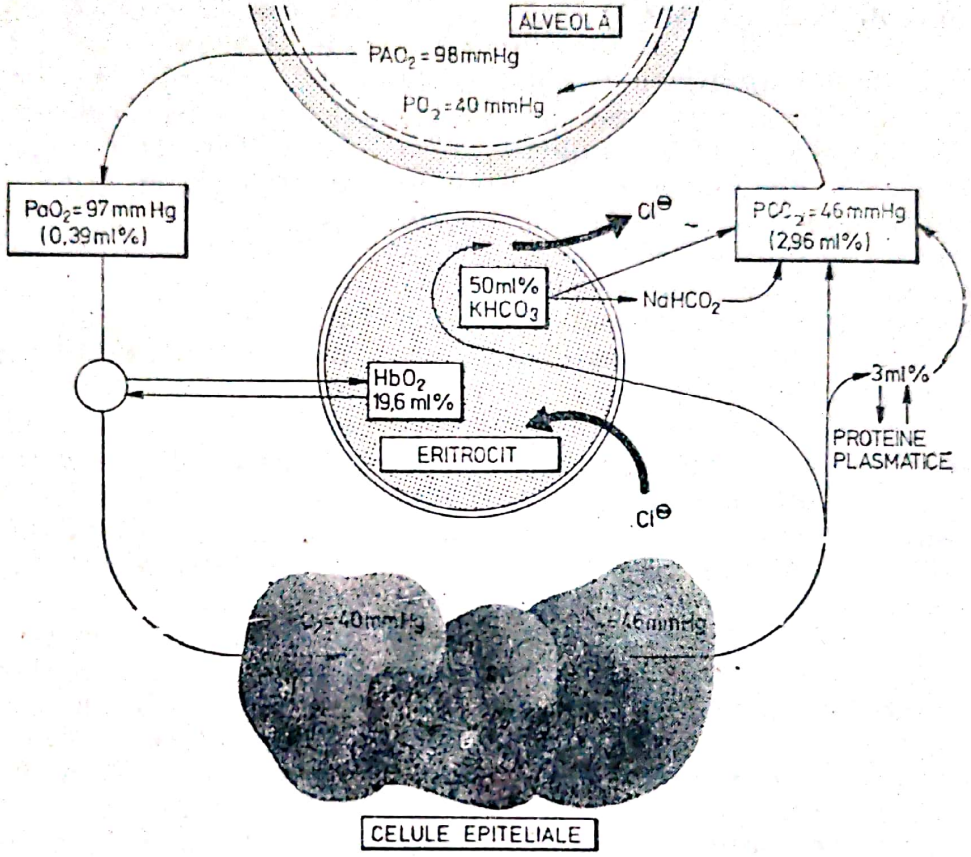


Fig. 7.5. Transportul gazelor sanguine.

opun însă de multe ori unele fenomene care capătă prioritate:

(ii) *permeabilitatea unidirecţionată,* care admite trecerea unei substanţe într-un singur sens (de exemplu epiteliul intestinal);

(iii) *permeabilitatea prin membrană polarizată* (nu depinde nici de legile osmozei), în care schimburile se petrec conform principiilor echilibrului *Donnan*; în diferite forme de şoc s-a constatat dezechilibrarea fenomenului *Donnan* cu creşteri ale permeabilităţii membranelor polarizate pentru Na, ceea ce trădează o pierdere a selectivităţilor ionice fiziologice [5, 17, 68, 73];

(iv) *presiunea osmotică* (vezi 7.1.5).

În şoc, permeabilitatea tuturor barierelor îşi pierde selectivitatea; în acest caz numeroşi factori (fig. 7.6) determină traversarea rapidă, simplificată şi întotdeauna nocivă a membranelor biologice.

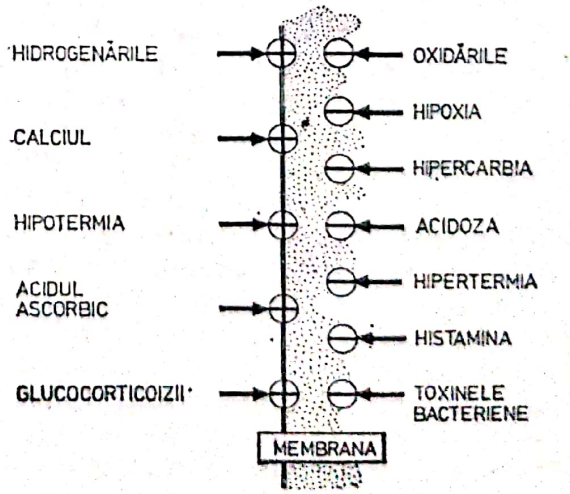


Fig. 7.6. Factorii care deteriorează membrana (—) şi factorii stabilizatori membranari (+).

7.1.3 BIOLOGIA APEI

În şoc, aprecierea prejudiciului provocat prin pierderea globală de sînge (pierdere hidrocoloidală, cristaloidă şi de elemente celulare) nu se poate face decît dacă considerăm totalitatea perturbărilor grosiere care apar în procesele de mare finețe ce caracterizează fenomenul vital, desfăşurat în mod normal într-o soluţie apoasă.

În starea de agregare lichidă, apa adună cele mai multe calităţi care-i conferă rolul de *matrice vitală*. Legată, prin punţi de hidrogen cu grupările polare ale macromoleculelor glucidolipidoproteice, sau liberă, apa constituie o microreţea continuă în care se desfăşoară activitatea metabolică [19]. Procentul de 90% apă în plasmă îi trădează acesteia rolurile metabolice intense, cît şi cunoscuta ei sensibilitate.

Apa are coeficienţii săi de difuzie şi de tensiune superficială, care însă sînt puternic modificaţi de cristaloizi, coloizi şi de elementele celulare sanguine (vezi 5.3.1).

Caracteristicile termice ale apei îi conferă numai ei rolul de *termostat fluidic* al organismului. În şoc disvolemia — mai ales cu pierdere reală de fluid — face să nu se mai respecte omogenitatea termică. Viscerele cu solicitare metabolică intensă îşi cresc temperatura locală pînă la valori nocive, ceea ce antrenează o epuizare enzimatică însoţită de denaturarea proteinelor şi de moarte celulară.

Apa este *mediul dispersant, dizolvant şi ionizant* al organismului. Ea este mediul obligatoriu al reacţiilor hidrolitice şi redox, toate enzimele acţionînd prin etape cinetice intermediare cu ionii de hidroniu. În acelaşi timp apa stabilizează în reţeaua ei microcristalină macromoleculele de colagen şi de acizi nucleici. În şoc, deficitul volemic hidric se răsfrînge astfel direct pe matricea codului genetic, modificîndu-i constantele energetice şi informaţionale.

7.1.4 SISTEMELE MACROMOLECULARE

Macromoleculele sînt particule de substanţă ce au masa mai mare de 5 000 u ; în apă ele formează o soluţie microheterogenă cu un grad de fărîmiţare sub 10^{-5} cm (soluţie coloidală).

Proteinele (legate sau nu în cenapse glucidolipidice), acizii nucleici şi acizii mucoitinici reprezintă macromolecule biologice. În afară de soluţii coloidale — în plasma sanguină sau în citoplasmă — macromoleculele formează în organism şi reţele tisulare de structură.

Între starea circulantă şi starea lor fixată există un schimb permanent. În plus, macromoleculele au o structură sterică dinamică, putînd suferi modificări reversibile (tranziţiile alosterice enzimatice este cel mai comun exemplu) care le justifică funcţionalitatea *(Osteen, Fleischer)*.

Macromoleculele au proprietăţi optice, magnetice şi termodinamice bine studiate de diverse discipline. Ceea ce trebuie totuşi înţeles la nivelul clinicii umane este faptul că datele culese în activitatea practică de îngrijire a unui organism şocat sînt expresia totală grosieră a modificărilor intime atomomoleculare ale materiei vii.

Macromoleculele se contopesc în structuri polimacromoleculare, alcătuind *sisteme biologice*, cu proprie-

Scanned with OKEN Scanner

tăți biofizice comportamentale noi și specifice îndeplinirii unor anumite funcții în organism. Toate aceste sisteme joacă în șoc roluri care ar merita studii separate (vezi 3.4 și 8.9).

(i) *Sistemul purtător de informație genetică* (acizii nucleici) reglează întregul răspuns al organismului la șoc.

(ii) *Sistemele receptoare, analizatoare și transportoare de informație biologică* (proteinele neuronale) asigură generalizarea răspunsului corector față de leziunea șocogenă.

(iii) *Sistemul de traversare pasivă și activă de substanțe* (lipoproteinele membranare) încearcă modificarea selectivităților obișnuite, care sînt aproape întotdeauna insuficiente la variațiile violente ale gradienților diverșilor factori ce intervin în starea de șoc.

(iv) *Sistemele biocatalitice* (hormoni, vitamine, enzime) sînt sursa ergonală a organismului, dirijînd întregul răspuns hemoreodinamic și metabolic.

(v) *Sistemul contractil* (actomiozina) folosește în cazurile cînd răspunsul organismului la leziune se face prin fugă sau luptă ; la om, la care răspunsul la șoc constă într-o „luptă endogenă metabolică", sistemul actomiozinic participă mai ales printr-un aport efectiv de energie și de substrat metabolic.

7.1.5 OSMOZA ȘI POLIELECTROLIȚII

În fenomenologia stării de șoc cele mai importante proprietăți biofizice ale macromoleculelor sînt realizarea presiunii osmotice și formarea de polielectroliți.

Presiunea osmotică a coloizilor (denumită și oncotică) este cu mult mai mică decît a cristaloizilor (deoarece presiunea osmotică e cu atît mai mare cu cît numărul particulelor ce o dezvoltă este mai mare, după cunoscuta relație a lui *Van't Hoff*). Presiunea osmotică totală a plasmei este de 7,5-8,1 atmosfere (5 500-6 100 mm Hg) corespunzînd la un punct Δ-crioscopic de — 0,55 pînă la — 0,60 [12, 28]. Proteinele și lipoproteinele reprezintă 9% din volumul plasmatic și dezvoltă o presiune osmotică de 20-40 mm Hg (adică 0,5% din presiunea osmotică totală a plasmei). Cristaloidele constituie numai 1% din volumul plasmatic, dar dezvoltă o presiune osmotică de 5 530 mm Hg. Dar pe cînd electroliții se echilibrează rapid, ca gradient osmotic, de o parte și de alta a peretelui capilar, numai presiunea oncotică a proteinelor intravasculare asigură o asimetrie de forțe care determină schimburile capilarotisular. O scădere sub 5 g% a proteinelor plasmatice determină fuga lichidelor intravasculare spre interstițiu (sub 3 g% albumine).

Albuminele asigură 4/5 din presiunea oncotică (la *p*H-ul obișnuit al sîngelui ele sînt mai disociate decît globulinele).

Dacă însă *p*H-ul sîngelui diminuă, disocierea albuminelor scade și presiunea oncotică se micșorează.

Sîngele acid pierde mai multă apă spre interstițiu și, ca urmare, viscozitatea lui crește. Scăderea *p*H-ului rupe echilibrul. *Donnan*, ceea ce provoacă și pierderea de electroliți în interstițiu. Acidoza dirijează astfel un exod extravascular de fluid și de electroliți, antrenînd creșterea viscozității sanguine, cu toate consecințele reologice în sectorul microcirculației (vezi 7.4).

Scanned with OKEN Scanner

Macromoleculele au grupări ionizate (COO^{--}, HO^{-}, NH_3^{+}, HPO_4^{--} etc.), comportîndu-se ca *polielectroliţi*. La fel se comportă şi acizii substanţei fudamentale (mucoitin şi condroitin-sulfuric, hialuronic), cromozomii şi heparina.

Prin stimularea electrică cu un microgenerator bimetalic s-a reuşit creşterea viscozităţii şi a coagulabilităţii sîngelui [88]. Probabil stimulul electric modifică polielectroliţii macromoleculari ai membranei trombocitului, decompensîndu-i şi crescînd astfel adezivitatea plachetelor, sau se produce o eliminare de substanţe procoagulante din trombocite şi eritrocite, prin oxidarea concomitentă a grupărilor *SH* din macromoleculele membranare. Efectul reducător al heparinei a oprit constant tendinţa coagulantă, prin recompensarea polielectroliţilor din plasmă şi de pe membranele plachetoeritrocitare.

Dacă sarcinile electrice nu sînt compensate, aşa cum se întîmplă în pierderile hidroelectrolitice asimetrice intersectoriale din şoc cu acidoză, viscozitatea plasmei creşte (fiindcă macromoleculele se desfăşoară prin respingerea dintre sarcinile necompensate). Dimpotrivă, neutralizarea sarcinilor va duce la o tasare a macromoleculelor şi, scăzînd frecarea dintre ele, la o diminuare a viscozităţii (fig. 7.7). Efectul reducător al heparinei aduce în acest mod o neutralizare rapidă, urmată de scăderea viscozităţii plasmatice.

Foarte important este faptul că polielectroliţii decompensaţi de acidoză dau şi o presiune osmotică mare (foarte periculoasă adesea, deoarece se manifestă şi extravascular). De aceea, dacă compensarea polielectroliţilor se poate obţine prin administrare de soluţii coloidale, viscozitatea va scădea temporar, dar va scădea de 30 de ori presiunea oncotică a plasmei, *deoarece acidoza blochează în continuare proprietăţile osmotice ale coloizilor.*

Aceeaşi reducere a viscozităţii şi compensare a polielectroliţilor se

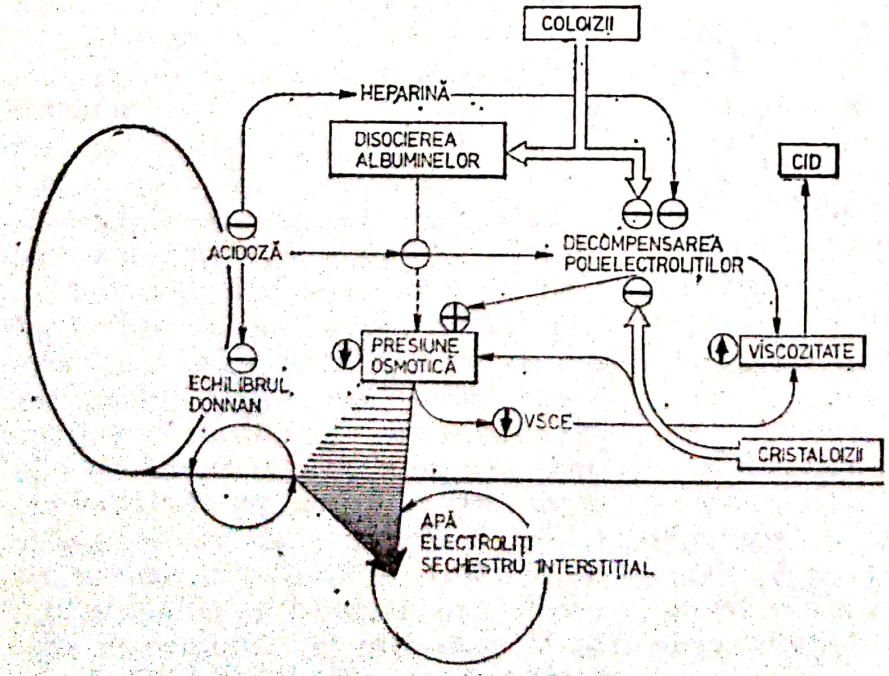


Fig. 7.7. Acţiunea coloizilor de creştere a presiunii osmotice este blocată de acidoză; totuşi ei pot reduce viscozitatea sanguină prin compensarea polielectroliţilor. Cristaloizii reuşesc mai bine şi scăderea viscozităţii şi creşterea presiunii osmotice (efect final pe care îl are şi heparina, ca şi toate substanţele reducătoare).

Scanned with OKEN Scanner

poate obține însă și cu cristaloizi, după care presiunea osmotică a plasmei scade numai de 5 ori. Și din acest punct de vedere soluțiile cristaloide sînt mai avantajoase, în special în primele faze ale șocului.

În condițiile acidozei, paradoxul efectului osmotic mai eficient al cristaloizilor față de coloizi este adevărat. Numai Dextranii reușesc să fie în același timp și agenți antiviscozitari eficienți, dar și substanțe osmotice foarte puternice [22, 33, 103].

7.2 CELULELE SANGUINE

7.2.1 ERITROCITUL

Eritrocitul participă aproape la toate momentele importante ale șocului:

(i) proprietățile viscoelastice și electrice ale membranei sale intervin în hemoliză, *sludge* și coagulare (vezi 7.4);

(ii) fiind bănuit ca mare producător de lactat — deșeu al unei hiperglicolize intraeritrocitare — intervine în echilibrul acidobazic și în ciclul *Cori*;

(iii) prin sistemele reducătoare intraeritrocitare, participă la mecanismele de eliberare a oxigenului la țesuturi.

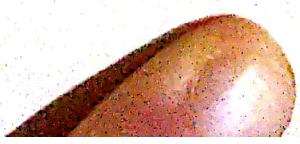
Cu două decenii în urmă eritrocitul era încă socotit un simplu și inert „sac cu hemoglobină". Astăzi viața eritrocitului nu mai pare deloc simplă. Deși nu are nucleu și mitocondrii (și deci nu are ciclu *Krebs*), eritrocitul pleacă în călătoria de 120 zile cu un echipament enzimatic glicolitic complet, care îi furnizează energia necesară pompării permamente de Na^+, în afară, și de K^+, înăuntru, și mai ales care îi permite menținerea hemoglobinei în stare redusă, adică aptă de a transporta oxigen. Imaginile tridimensionale ale eritrocitului la stereoscan certifică forma discoidă biconcavă ca și dimensiunile sale cunoscute [8, 100].

Suprafața netedă a eritrocitului se „zbîrcește" rapid în prezența unei aglutinine, apărînd digitațiuni și umbre care trădează zone cu proprietăți electrice diferite. Aceeași neregularitate membranară s-a remarcat și la leucocitele și trombocitele îmbătrînite.

Eritrocitul cheltuiește o mare cantitate de energie pentru menținerea osmotică a formei sale, care, se pare, constituie condiția esențială exercitării funcției de transportor de gaze. O gamaglobulină eritrofilică — fabricată probabil în splină — se leagă pe membrana celulară, stabilizîndu-i forma normală. S-a constatat că și blocanții receptorilor β sînt captați selectiv de eritrocite, care-și micșorează apoi repede volumul și pierd mari cantități de potasiu [68].

Proprietatea reologoică fundamentală a eritrocitului este *plasticitatea*, care este rezultanta unei însumări de proprietăți biofizice. Alterarea însușirilor reologice are ca efect creșterea fragilității eritrocitului. Aceasta se poate obiectiva prin cercetarea testelor de rezistență mecanică și osmotică sau a testelor de filtrabilitate. Se pare că în stările de șoc hemoliza osmotică este precedată totdeauna de o oxidare a grupărilor *GSH* membranare *(GSSG)* cu alterarea permeabilității, în special pentru cationi [77].

Cercetarea reologică a eritrocitului se poate face cu modelul de osmoliză *Voigt-Kelvin* sau cu modelul sucțiunii în micropipete *Mitchinson* [56]. Considerîndu-se că prin „umflare" eritrocitul se apropie de



forma unei sfere, se poate calcula modulul de elasticitate *Young* (notat cu *G*) şi modulul de viscozitate *Newton* (notat cu η) din următoarea formulă :

$$\tau = G\gamma + \eta \frac{d\gamma}{dt}, \qquad (3)$$

unde τ este contracţia membranei, γ, deformaţia, iar raportul $\frac{d\gamma}{dt}$, viteza de deformare. Calculînd modulele amintite, diverşi autori au găsit totdeauna valori care atestă comportamentul reologic al eritrocitului ca un corp *viscoelastic* (*Larcan, Plouvier*).

Alţi autori au cercetat *plasticitatea* eritrocitară prin testul filtrabilităţii, stabilind că blocarea glicolizei, variaţiile de *p*H, acumularea de hemoglobină redusă, precum şi conservarea îndelungată a sîngelui la + 4°C alterează plasticitatea eritrocitelor, ceea ce modifică comportamentul reologic la filtrare, favorizînd agregarea şi apoi distrugerea eritrocitelor [111].

Particularităţile metabolismului hidrocarbonat intraeritrocitar sînt ilustrate în fig. 7.7. Calea *EM* şi ciclul pentozelor conduc inevitabil la acid lactic. Catenele enzimatice intraeritrocitare funcţionează pentru a produce energie *(ATP)* şi pentru a menţine fierul hemoglobinic în stare feroasă ($HbFe^{++}$), adică în starea care-i permite transportul oxigenului. Cantităţile mici de methemoglobină ($HbFe^{+++}OH$) sînt permanent reduse de furnizorul principal de hidrogen ($NADH_2$) sau de glutationul redus (*GSH*).

Din fig. 7.8 se înţelege că pentru a reduce fierul feric în fier feros

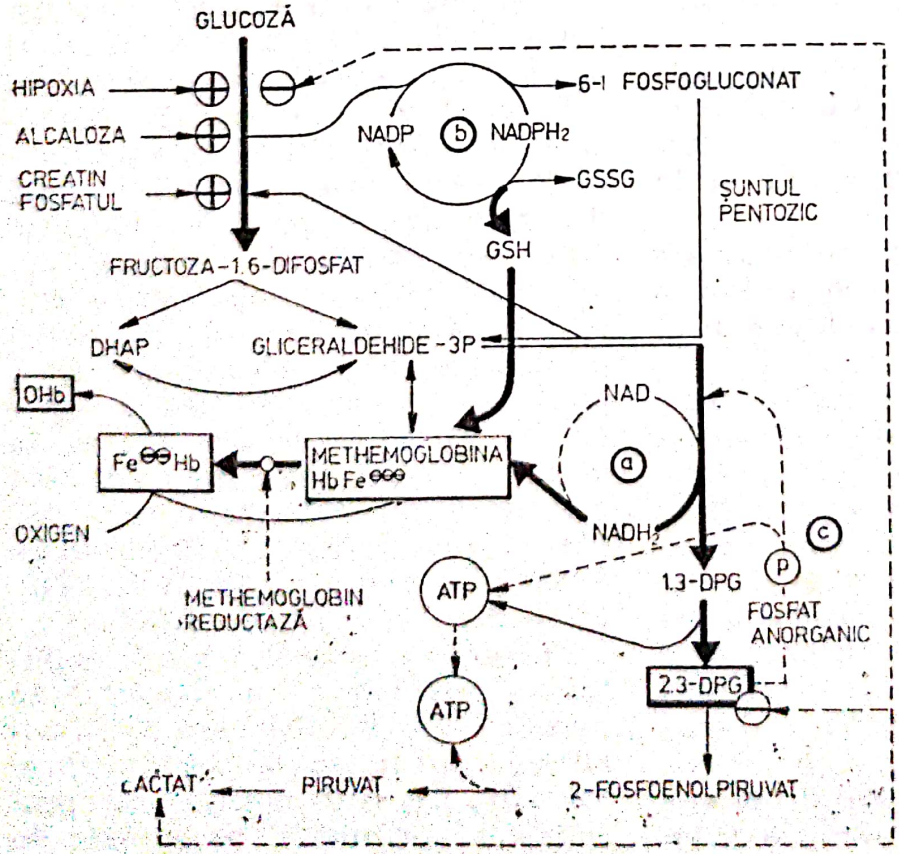


Fig. 7.8. Cînd scade 2, 3-*DPG* este oferit fosforul anorganic reacţiilor din *a*; are loc reducerea methemoglobinei şi fixarea oxigenului în eritrocit. Acumularea de 2,3-*DPG* blochează etapa *a* şi se acumulează methemoglobină, eliberîndu-se oxigenul. Acumularea de lactat va bloca atît mecanismul distal, cît şi pe cel proximal de hidrogenare a methemoglobinei. Se acumulează HbFe⊖⊖⊖, care nu poate transporta oxigenul.

Scanned with OKEN Scanner

trebuie efectuate complet cele două dehidrogenări care procură $NADH_2$. Etapele notate cu *a* și *b* în figură au următoarele consecințe : este posibilă hidrogenarea permanentă a methemoglobinei (reducerea) ; se fabrică *GSH*, care poate fi și el folosit apoi la reducerea methemoglobinei ; se încarcă cu fosfor anorganic doi mari acumulatori : 1,3 și 2,3-difosfoglicerații *(DPG)*, care vor procura fosforul necesar formării *ATP*-ului (etapa *c* din figură). Acumularea de 2,3-*DPG* trădează un deficit de fosfor anorganic liber, fără de care reacția de dehidrogenare din *a* nu are loc ; aceasta conduce la scăderea $NADH_2$ și la imposibilitatea menținerii reduse a fierului hemoglobinic, care pierde proprietatea de a fixa oxigenul, eliberîndu-l rapid țesuturilor (acumularea de 2,3-*DPG* are loc în eritrocit în excursia sa periferică).

Fenomenul poate fi rezumat ca o creștere a afinității 2,3-*DPG* pentru $HbFe^{++}$, căreia îi desprinde oxigenul, cedîndu-l țesuturilor sau, *creșterea intraeritrocitară a 2,3-DPG conduce la scăderea afinității* $HbFe^{++}$ *pentru oxigen.* Același efect îl are și acumularea de *GSH*. Este o veritabilă deviere la dreapta a curbei de disociere a hemoglobinei prin mecanisme metabolice intraeritrocitare *(Proctor)*.

Întotdeauna marile mecanisme adaptative care intervin după scăderea eritronului la debutul șocului urmăresc satisfacerea imediată a nevoilor tisulare în oxigen ; pe lîngă îmbunătățirea fluxului în microcirculație, intervine și devierea spre dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei.

Eritrocitul se dovedește astfel capabil să monitorizeze nevoile tisulare în oxigen, cercetarea competențelor sale metabolice în diferitele faze de șoc oferind o adevărată *biopsie funcțională* [38] care permite evaluarea posibilităților reale de oxigenare a țesuturilor.

Dacă efectul *Bohr* (accelerarea eliberării O_2 la țesut cînd crește acumularea locală de CO_2) și efectul *Haldane* (accelerarea fixării CO_2 pe bicarbonații plasmatici pe măsură ce O_2 părăsește plasma) sînt demult cunoscute, mecanismele intraeritrocitare nu au fost încă suficient elucidate.

S-a constatat că în orice deficit de masă eritrocitară, deci și în șoc, are loc o acumulare intraeritrocitară de 2,3-*DPG*, *GSH*, *ATP* și creatină. Aceasta trădează un *eritrocit în fază de stimulare* specifică primelor etape de șoc, cînd are loc o hiperglicoliză. Cine stimulează această hiperglicoliză care acumulează mari cantități de 2,3-*DPG*, *GSH* și *ATP* ? Cîteva mecanisme au fost propuse : hipoxia, alcaloza (prin hiperventilație) sau o acumulare de creatinfosfat eliberat de țesuturile hipoxice [38, 78].

Progresiunea șocului aduce însă pe primul plan acidoza, care se pare că de la anumite valori de *p*H inhibă acest mecanism adaptativ donator de oxigen. S-a constatat chiar

Tabel 7.3 SISTEMATIZAREA MECANISMELOR CONTROLULUI PERIFERIC AL ELIBERĂRII OXIGENULUI

Controlul tisular al disocierii oxihemoglobinei	— mecanisme intraeritrocitare	Relația 2,3-*DPG* și $HbFe^{++}$ efectul *Bohr*
	— mecanisme extraeritrocitare	Relația *GSH* și $HbFe^{++}$ efectul *Haldane*

Scanned with OKEN Scanner

de la început — în şocul bacterian — o deviere la stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei prin scăderea iniţială a 2,3-*DPG* intraeritrocitar. Aceasta conduce la un blocaj al eliberării O_2 la ţesuturi cu creşterea oxigenării sîngelui venos, ceea ce echivalează cu un efect de *şunt stînga-dreapta* [78].

Mecanismele intraeritrocitare de eliberare a O_2 pot oferi o nouă explicaţie şunturilor fiziologice, atît de discutate în şoc (în special la plămîni).

Experimental s-a dovedit că animalele adaptate la mare altitudine au o toleranţă sporită la variate tipuri de şoc (bacterian, hemoragic, combustional, de garou etc.) datorită creşterii cantităţii de 2,3-*DPG* intraeritrocitar şi a facilităţii mecanismelor de eliberare a O_2 la ţesuturi. *Importanţa exerciţiului fizic în relief muntos capătă o motivare în plus.*

S-a remarcat şi o scădere a 2,3-*DPG* eritrocitar după transfuzii masive, cu o revenire la normal după 1-2 zile, urmată de o creştere de hipercompensare la 5 zile. Sîngele conservat ce conţine citrat, scăzînd 2,3-*DPG*, influenţează curba de disociere a Hb, care deviază spre stînga [90].

7.2.2 TROMBOCITUL

Cu toate că nu are nucleu, trombocitul este bine echipat cu catene enzimatice (mai puţin cele intramitocondriale). Trombocitul este un reactor de factori hemostatici : factorul care catalizează trecerea protrombinei în trombină ; factorul care favorizează trecerea fibrinogenului în fibrină ; un factor adjuvant al tromboplastinei intrinseci ; un factor neutralizant al heparinei ; un factor de control al permeabilităţii membranelor ; factorul de retracţie a cheagului ; serotonina şi antifibrinolizina plachetare. În plus, trombocitul este şi îmbibat cu ioni de calciu [87, 125].

Prin ea însăşi, hipoxia stimulează agregarea plachetară. Chiar după hipoxia postoperatorie trecătoare numărul plachetelor şi tendinţa lor la agregare cresc pînă în ziua a 20-a, menţinînd astfel pericolul tromboembolic [2].

Agregarea depinde de sarcinile electrice de suprafaţă ale plachetelor, care, în mod normal, sînt negative. Grupările α-carboxilate ale acidului neuraminic contribuie în mare măsură la realizarea acestei încărcături electrice [76].

Cînd sarcinile negative de exterior sînt blocate sau neutralizate se produce agregarea plachetară.

Catecolaminele cresc numărul plachetelor sanguine circulante, ca şi activitatea fosfatazei alcaline în endoteliocitele capilarelor ; această enzimă diminuează încărcătura negativă a plachetelor, care vin mai uşor în contact cu peretele capilar. În plus, şi creşterea concentraţiei plasmatice de *AGL* accentuează agregarea plachetară, aceştia acţionînd probabil ca un strat dielectric care desfiinţează încărcarea negativă a trombocitelor [39]. *ADP*-ul, epinefrina şi colagenul au o puternică acţiune agregantă plachetară (într-o etapă intermediară plachetele formează un complex cu ionii bivalenţi ai fluidului sanguin) [55].

De fapt şi Ca^{++} stocat în plachete este eliberat datorită restructurărilor de polarizare membranară amintite ; acest eflux cationic cal-

Scanned with OKEN Scanner

cic este accentuat de trombină și este strict dependent de sinteza de *ATP* intratrombocitară, deoarece blocarea ciclurilor metabolice cu etilmaleimidă sau aspirină oprește evoluția procesului [8].

Agregarea plachetară se dovedește o funcțiune specifică pe care trombocitul o exercită cînd factorii din exteriorul său modifică configurația viscoelectrică. Substanțele care provoacă agregarea plachetară sînt : colagenul, catecolaminele, calciul, *ADP* și trombina.

Agregarea este precedată de *adeziunea* plachetară ; *dispersia* este asigurată de sarcinile negative ale plachetelor ; așadar adeziunea lor este o consecință directă a scăderii încărcării electrostatice — prin depolarizare. Depolarizarea se produce la contactul cu membrana bazală denudată (colagen), cu intimacitele edematiate și depolarizate, la rîndul lor, sau prin perturbații metabolice intraplachetare.

Faza de *agregare* propriu-zisă este sub controlul *ADP* extrinsec și a celui expulzat de plachete (în urma hidrolizei *ATP*-azice în reticulul plachetar). Totodată, făcînd parte din reacția generală postșocogenă, agregarea plachetară are loc sub semnul unei acidoze, însoțită de blocaj glicolitic, de scăderea *ATP* și de creșterea în exces a *ADP*.

Ultima fază o reprezintă *metamorfoza vîscoasă*, care se pare că are un mecanism lizozomial. Granulele lizozomiale desfăcute de acidoză eliberează hidrolazele și dezintegrează placheta, care exprimă un *buchet* de nucleotide, aminoacizi, peptide, serotonină etc. Toți agenții reducători pot proteja membranele trombocitare, oprind întregul proces al agregării plachetare.

7.3 SÎNGELE

Dacă *bioreologia* se ocupă cu studiul general al curgerii și deformării materiei vii, *hemoreologia* are ca obiect cercetarea cineticii fluidului sanguin și a stabilității sîngelui ca sistem [54]. Adică reologia sîngelui studiază fenomenele de *viscozitate* și de *sedimentare*, cu efectele lor patologice ce prin rapiditate apar în șoc și prin gravitate se impun în evoluția șocului : agregarea și aglutinarea eritrocitară, coagularea intravasculară diseminată, defibrinarea, fibrinoliza etc.

7.3.1 VISCOZITATEA

Viscozitatea apare la toate fluidele reale în mișcare și constă într-o frecare internă între molecule.

Un factor decisiv al perfuziei tisulare este *viscozitatea sîngelui*, care capătă importanță cu atît mai mare, cu cît curgerea se face la fluxuri mai mici și prin conducte mai înguste.

Sîngele poate fi considerat global o suspensie coloidală, particulele suspendate fiind eritrocitele, iar mediul de suspensie, plasma sanguină.

Pentru o temperatură dată, deci pentru o valoare anumită a agitației moleculare, cel mai important factor de care depinde viscozitatea este concentrația particulelor în suspensie, în cazul sîngelui a eritrocitelor. O creștere a *Ht* de la 33 la 53% duce la triplarea viscozității [6, 63].

Viscozitatea sîngelui în ansamblu depinde de modificările viscozității plasmatice, considerată în afara elementelor plastice celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Plasma este ea însăşi o suspensie coloidală, faza dispersă fiind reprezentată de această dată de macromolecule.

Fiecare clinician a putut remarca creşterea viscozităţii sîngelui cu ocazia unei simple puncţii venoase la marii traumatizaţi cu stare de şoc. Staza şi acidoza în spaţiul microcirculaţiei conferă sîngelui proprietăţile viscoelastice ale unui gel. Ca fluid nenewtonian, sîngele are o viscozitate cu numeroase anomalii, dependentă în acelaşi timp de hematocrit, de proteinele şi de lipidele plasmatice, elasticitatea eritrocitară, agregarea tuturor elementelor celulare suspendate în plasmă, *p*H, temperatură etc.

Viscozitatea este caracterizată printr-un coeficient de viscozitate dinamică, η, ce se exprimă în *poise* în sistemul *GGS*, şi un coeficient de viscozitate cinematică, ν, măsurat în *stokes* în acelaşi sistem. Între cei doi coeficienţi şi densitate, ρ, există relaţia :

$$\boxed{\nu = \frac{\eta}{\rho}.} \qquad (4)$$

Comportamentul reologic al macromoleculelor plasmatice este un echilibru continuu între forţa de difuzie, care depinde de agitaţia moleculară, şi tendinţa la sedimentare, care depinde de viscozitate. Cînd viscozitatea unui sistem coloidal creşte, scade stabilitatea suspensiei. Formula lui *Stokes* stabileşte acest adevăr : forţa de sedimentare F_s este cu atît mai mare, cu cît coeficientul de viscozitate, η, raza particulelor coloidale, r, şi viteza de sedimentare, v_s, au valori mai mari :

$$\boxed{F_s = 6\pi r \eta v_s.} \qquad (5)$$

La rîndul ei, viteza de sedimentare este cu atît mai însemnată, cu cît numărul de particule este mai mare.

În stările de şoc mobilizarea lipoproteinelor din focarele de fractură sau din ţesuturile atriţionate, precum şi a imunoglobulinelor, ca reprezentante ale anticorpogenezei imediate, aduce, prin creşterea numerică a particulelor cu rază mare, o periculoasă accentuare a viscozităţii plasmei [6]. În mod înţelept, răspunsul imediat al organismului la pierderea de fluid intravascular constă într-o hemodiluţie rapidă, care scade viscozitatea sanguină. Hemodiluţia se realizează cu un fluid sărăcit sau lipsit de proteine din spaţiul interstiţial [34, 112]. Gravitatea şocurilor bacteriene şi traumatice constă de aceea şi în faptul că de la început apare o hemoconcentraţie cu creşterea viscozităţii, în ciuda activării fibrinolizei şi a scăderii nivelului fibrinogenului. S-a sugerat şi că orice sursă de neuraminidază (de exemplu, bacteriile intestinale) poate declanşa clivarea acidului neuraminic din proteinele serice, ceea ce determină o accentuată creştere a viscozităţii plasmatice [97].

Viscozitatea sîngelui apare deci ca un fenomen complex rezultat din dubla relaţie apă-macromolecule şi plasmă-elemente figurate.

Plasma are viscozitatea de numai 1,8 ori mai mare decît a apei şi, ca urmare, are încă proprietăţile unui *lichid newtonian*. Adausul de eritrocite induce însă numeroase anomalii, viscozitatea globală a sîngelui crescînd de 5 ori, iar sîngele total se comportă ca un *lichid nenewtonian (Gelin, Larcan, Litwin, Rosato)*.

La om valorile normale ale viscozităţii sînt : $6{,}7 \pm 1{,}1$ *centipoise* pen-

tru sîngele total, 82,2± 7,5 pentru globulele roşii şi 1,4± 0,1 pentru plasmă [64].

La viteze foarte mici sîngele ajunge chiar în limitele de comportare ale fluidelor viscoplastice *(corpi Bingham)*. Orice scădere a vitezei face ca axializarea eritrocitară să nu se mai respecte, ceea ce are ca efect creşterea viscozităţii în microcirculaţie, adică exact acolo unde în mod normal ea trebuie să fie redusă pentru a facilita schimburile. Nocivitatea fluxului periferic lent din starea de şoc este încă o dată evidentă.

În practică, factorii ce trebuie urmăriţi clinic pentru a evalua viscozitatea sîngelui sînt :

(i) valoarea *PA* ;

(ii) hematocritul (pînă la valoarea minimă de 20%, de la care viscozitatea nu mai depinde de *Ht)* ;

(iii) numărul de trombocite ;

(iv) cantităţile absolute de albumine, fibrinogen şi macroglobuline ;

(v) concentraţia de lipoproteine.

În plus, pentru vasele cu diametre sub 0,5 mm trebuie considerat *efectul sigma,* iar la cele cu diametre de sub 20 μ, şi viteza de curgere ca element în sine (vezi 7.3.2).

La fluidele newtoniene, viscozitatea este independentă de valorile presiunii de curgere. În cazul fluidului nenewtonian sanguin creşterea presiunii de curgere este urmată de o disproporţionat de mare scădere a viscozităţii şi de sporirea debitului de volum ; *deci cu cît PA e mai mică iar debitul de volum mai lent, cu atît viscozitatea sîngelui este mai mare* (iar valorile *PA* necesare remobilizării fluxului devin disproporţionat de mari).

Creşterea viscozităţii plasmatice determină sporirea afinităţii eritrocitelor, care se grupează în pachete sau agregate, în special în microcirculaţie unde fluxul este încetinit în ecluza aparatului sfincterian al capilarelor.

7.3.2 LEGILE CURGERII INTRAVASCULARE

Sîngele fiind un sistem fluid polifazic, comportamentul reologic al sîngelui va depinde de relaţia plasmă-globule şi de caracteristicile viscoelastice separate ale plasmei şi ale globulelor.

Orice descriere a curgerii fluidelor intravasculare suferă, faţă de fluidele tehnologice, două amendamente majore : *sîngele se comportă ca un lichid nenewtonian, iar vasele nu sînt tuburi rigide.* Altfel spus, este o permanentă variaţie în timp a viscozităţii fluidului şi a razei sistemului tubular [85, 112].

Liniile de curent ale unui fluid care curge într-un tub nu au aceeaşi viteză pe toată secţiunea. Stratul de lichid ce udă peretele are o viteză de curgere aproape nulă, datorită forţelor de frecare dintre moleculele lichidului şi perete. Viteza cea mai mare de alunecare a „tuburilor" concentrice de fluid telescopate este în axul coloanei ; aşa se realizează progresiunea fluidului în curgerea cu *regim laminar,* în care forţele de forfecare dintre straturi acţionează pe macromoleculele şi celulele sanguine, deformîndu-le elastic. În arteriole eritrocitele suferă o centralizare axială (conform legilor enunţate de *Bernoulli*). În cazul sîngelui, lîngă peretele arteriolar curge o plasmă şi eritrocite ce realizează un *Ht* scăzut (25%) ; acest sînge va trece cu precădere în capilarele ce emerg de o parte şi de alta a metaarteriolelor, fenomen

numit „smîntînirea plasmei" *(plasma skimming).*

Echilibrul fluxului laminar depinde de: raza vasului, r, viteza curentului, v, *viscozitate*, η, şi densitatea sîngelui, ρ:

$$\text{Fluxul laminar} = f(r, v, \eta, \rho). \quad (6)$$

În şoc aceşti factori sînt mult modificaţi, ceea ce face să apară curgerea în regim de turbulenţă.

Regimul de turbulenţă apare la o viteză critică, v, a cărei valoare depinde de viscozitate, η, densitate, ρ, şi raza tubului, r, după formula:

$$v_c = \frac{K\eta}{\rho r}. \quad (7)$$

unde K este constanta *Reynolds.*

Din relaţia (4) rezultă:

$$v_c = \frac{K\nu}{r}, \quad (8)$$

adică regimul de curgere turbionară apare acolo unde razele cresc şi viscozitatea cinematică scade. În tuburile capilare este deci utilizat, în mod obişnuit, regimul de curgere laminar.

Normal, la nivelul microcirculaţiei suprafaţa de secţiune totală creşte enorm şi, în consecinţă, scade rezistanţa; viteza fluxului şi frecarea scad şi ele, iar presiunea laterală creşte (efect *Bernoulli*), înregistrîndu-se o scădere bruscă a presiunii cu 15-20 mm Hg pe mm. Toate aceste modificări facilitează schimburile de gaze şi de substanţe nutritive, la care contribuie şi scăderea viscozităţii odată cu reducerea hematocritului (25%, în capilar).

Debitul de volum în curgere laminară, Q, este dat de formula *Hagen-Poiseuille:*

$$Q = \frac{(p_1 - p_2)\, r^4}{2\,\eta l}. \quad (9)$$

În şoc scăderea debitului de fluid în microcirculaţie are drept cauze însăşi termenii formulei, şi anume:

(i) creşterea viscozităţii sanguine (η), eveniment obişnuit în şoc şi decisiv pentru scăderea debitului de perfuzie în microcirculaţie;

(ii) deschiderea şunturilor arteriolovenulare oferă un drum mai scurt *(l)* şi debitul va creşte, prin abatere, pe aceste canale directe, scăzînd totodată în ansele capilare;

(iii) *PA* (gradientul de presiune, p_1—p_2) scade în şoc datorită cauzelor binecunoscute şi va atrage în mod logic şi reducerea debitului;

(v) „factorul geometric" *(r)* intervine exponenţial, ilustrînd importanţa majoră a aparatului sfincterian, a cărui constricţie duce la scăderea brutală a debitului. Se ştie că scăderea razei aduce o creştere de viteză, dar în şoc *constricţia totală sfincteriană în teritoriile sacrificate* determină o adevărată stopare cu stagnarea sîngelui în microcirculaţie. Prin reducerea razei la jumătate debitul scade la 1/16 din valoarea iniţială.

Reducerea debitului şi creşterea viscozităţii sînt cauzele fizice esenţiale ale celor două evenimente reologice de la nivelul microcirculaţiei: *sludge*-ul şi *CID*-ul.

În prezent se ştie că, în realitate, nu numai în vasele mari, ci şi în sistemul arteriolar curgerea este

pulsatilă şi de aceea utilizarea formulei *Hagen-Poiseuille* (stabilită pentru curgerea laminară) este doar convenţională.

La nivelul microcirculaţiei intervin mari anomalii datorită comportamentului particular al viscozităţii. Debitul nu mai are relaţii precizabile matematic cu *PA*, cu raza sau cu lungimea drumului parcurs. La vasele cu diametrul sub 0,5 mm viscozitatea sîngelui este întotdeauna mai mică decît arată calculul (de exemplu, în arteriole viscozitatea are 1/3 din valoarea ei în aortă).

Este fenomenul *Fahreus-Lindquist* — explicat prin efectul *sigma* de către *Scott-Blair şi Magnus* — *axializarea eritrocitelor cu scăderea Ht în microcirculaţie.*

De aceea pentru curgerea sîngelui în microcirculaţie s-a introdus noţiunea de *viscozitate aparentă* (η'), care depinde de: temperatură, T, viteză, v, rază, r, şi hematocrit, Ht, conform relaţiei:

$$\eta' = f(T, v, r, Ht). \qquad (10)$$

Dar sub diametrul de 20 μ nu mai poate fi vorba de proporţionalitate între η' şi viteză, iar sub 20% hematocritul încetează să mai influenţeze η' [37].

În tuburile cu diametrul de 10 μ (deci la diametre foarte asemănătoare cu acelea ale vaselor din microcirculaţie) s-a găsit că raportul η/η' se apropie de unitate, adică viscozitatea sîngelui ia din nou valorile calculate şi nu mai depinde de viteză şi de hematocrit, ci numai de viscozitatea plasmei. *Aşadar reapar în prim plan calităţile coloidale ale macromoleculelor* (vezi 7.1.5).

7.3.3 PRESIUNEA DE ÎNCHIDERE

PA sistemică — măsurată clasic — informează asupra gradientului dintre forţa de ejecţie a inimii stîngi şi rezistenţa arteriolară, adică asupra valorii *presiunii de perfuzie*, care permite sîngelui să străbată microcirculaţia.

Diferenţa dintre *PA* şi *PVC* reprezintă ceea ce se numeşte *presiunea motrice*, adică presiunea totală care poate realiza circulaţia cantităţii de *VSCE* [85].

S-a mai stabilit însă că la nivelul microcirculaţiei relaţia între *PA* şi debitul *VSCE* depinde de încă un factor, aparte faţă de cei amintiţi pînă acum. Este vorba de *presiunea transmurală* (diferenţa dintre presiunea intracapilară şi cea tisulară) care se exercită pe pereţii subţiri ai capilarelor şi chiar pe arteriole. Valorile acestei presiuni exprimă de fapt schimburile capilarotisulare; acţionînd din exterior, *ea poate să modifice factorul geometric, micşorîndu-l sub valoarea critică („presiunea de închidere" specifică fiecărui ţesut), de la care deplasarea fluxului prin microcirculaţie încetează chiar dacă PA sistemică are încă valori mari.*

Acumularea de fluide şi de electroliţi în spaţiul interstiţial conduce în şoc la o compresie extrinsecă a reţelei microcirculaţiei, care rămîne astfel colabată şi după ce efectul constrictor al catecolaminelor diminuă.

Efortului terapeutic de deschidere a microcirculaţiei trebuie deci să i se asocieze descărcarea din spaţiul extravascular a fluidului hiperton sechestrat.

Valorile presiunii transmurale respectă legea lui *Laplace*, conform

Scanned with OKEN Scanner

căreia presiunea, P, din interiorul unui tub, pentru a depăşi o tensiune din exterior, T, trebuie să fie direct proporţională cu tensiunea şi invers proporţională cu raza tubului, după formula :

$$P = \frac{T}{r} \quad (11) \text{ şi } \quad T = Pr. \quad (12)$$

Rezultă că tensiunea parietală este direct proporţională cu presiunea intravasculară şi cu raza. Dacă la capilar (r = 3 μ) tensiunea parietală este de 16 dyne/cm, la aortă (r = 1,3 cm = 13 000 μ) este de 170 000 dyne/cm [54, 85].

Peretele muscular al arteriolelor este puţin distensibil şi aşa se explică de ce 70-80 % din sînge se găseşte în sistemul venos, în timp ce în artere se află numai 8-10%, din care 1% în arteriole ; după o transfuzie, numai 1% din sîngele transfuzat trece în sistemul arterial, restul pătrunzînd în venele sistemice, în circulaţia pulmonară şi în teritoriile stagnante ale microcirculaţiei.

Reducînd raza vaselor din microcirculaţie, excitaţia simpatică poate creşte *presiunea de închidere* de la 20 mm Hg pînă la 100 mm Hg, adică se închid mai rapid, în timp ce drogurile α-blocante pot să o reducă la 5-10 mm Hg, *permiţînd reumplerea microcirculaţiei şi la valori scăzute ale PA*. Creşterea presiunii critice de închidere — prin α-excitaţie — constituie un fenomen fundamental în încetarea fluxului periferic visceral în şoc.

Presiunea transmurală joacă un rol deosebit în hemostaza spontană *(Wangensteen)*.

Debitul de sîngerare, Q_s, se poate calcula cu relaţia :

$$Q_s = A \sqrt{\frac{2\,\Delta P}{\rho} + v^2}, \quad (13)$$

în care debitul este direct proporţional cu suprafaţa zonei dilacerate sau secţionate, A, pe o arteră sau venă de orice calibru ; gradientul presiunii transmurale, ΔP, la valori mici determină reducerea debitului ; aşadar dacă PA scade şi tensiunea fluidului interstiţial creşte, debitul de sîngerare este mai mic, dacă viteza de curgere, v, este şi ea redusă ; în sfîrşit, debitul este mai lent cînd densitatea sîngelui, ρ, creşte [116]. Rezultă că, în şocul hemoragic, hipotensiunea sistemică, vasoconstricţia (care modifică în special aria zonei dilacerate şi viteza de curgere), precum şi creşterea viscozităţii (proporţional şi a densităţii) sînt măsuri imediate pe care organismul le execută cu scop protector, hemostatic.

7.4 SISTEMUL COAGULOLITIC

Fluiditatea sîngelui este rezultanta balanţei între două fenomene contrarii : *coagularea şi coaguloliza*. Ambele procese dispun de sisteme de reglaj formate din cupluri de activatori şi inhibitori, întotdeauna cu sursă dublu asigurată : plasmatică (intrinsecă) şi tisulară (extrinsecă). Se formează un adevărat *coagulostat*, în cadrul căruia acelaşi efect poate fi obţinut prin dezechilibrări de sens contrar, aparţinînd însă unor subsisteme opuse (fig. 7.9).

Coagulostatul este interesat în trei mari procese biologice, ce se fac şi fiziologic, care-l depăşesc

Scanned with OKEN Scanner

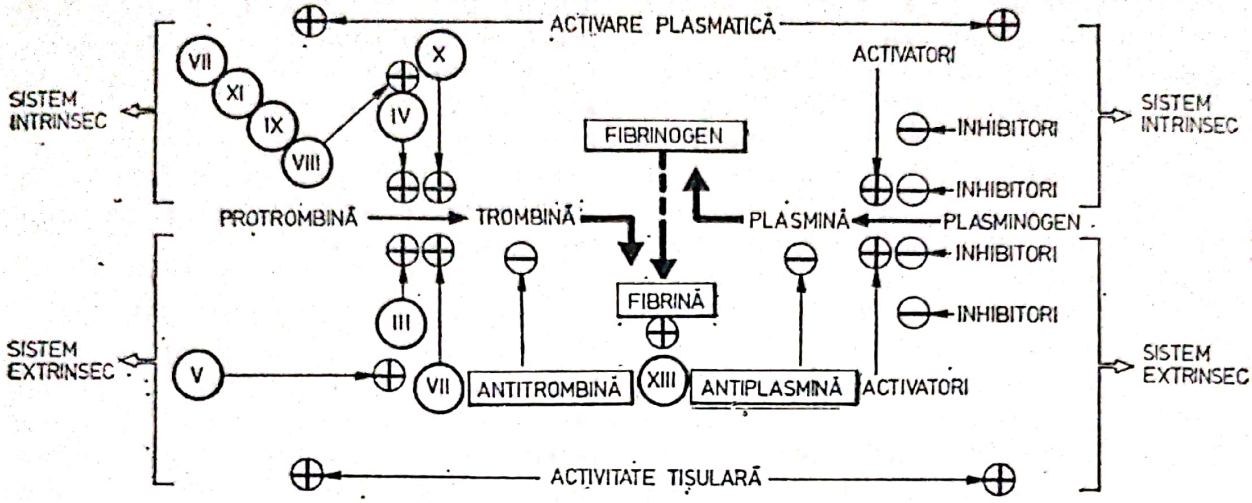


Fig. 7.9. Mecanismele simetrice ale coagulostatului.

uneori în amplitudine, dezorganizîndu-l: hemostaza, tromboza și proteoliza.

Hemostaza (oprirea spontană, fiziologică, a unei hemoragii) este un dezechilibru coagulolitic temporar, îndreptat spre hipercoagulabilitate, localizat, armonios, tranzitoriu și reversibil [92].

Tromboza (coagularea intravasculară patologică) este rezultatul unui dezechilibru tot spre hipercoagulabilitate, dar anarhic, extensiv și cu tendință spre ireversibilitate.

Proteoliza are aspect fiziologic, asigurînd permanenta fluidifiere a sîngelui (ca și circulația și digestia lizozomială intracelulară), dar, cînd își depășește ținta, are și un aspect patologic, provocînd o fibrinoliză acută primejdioasă.

Aceeași depășire nocivă a țintei inițiale apare și în urma *coagulării intravasculare diseminate*, stare *atît de comună* șocului, cînd — prin epuizarea exagerată a factorilor sistemului procoagulant — apare hemoragia prin *coagulopatie de consum*, de obicei accentuată și de o *fibrinoliză reacțională* secundară. Ținînd seama de *consumurile* ca și de *reacțiile de corectare exagerate*, trebuie intervenit în clinică, în șoc, rupînd buclele vicioase de autoambalare prin acțiuni terapeutice rapide și „inverse" care, adeseori, par paradoxale celor neavizați.

Hemostaza fiziologică este un complex de evenimente favorabile și dorite; în șoc ea este întîlnită frecvent ca fenomen adaptativ primar în leziunile vasculare directe. Hemostaza fiziologică respectă timpul parietal vascular (vasoconstricția), timpul tisular și plasmatic (formarea cheagului fibrinocruoric) și timpul trombodinamic (retracția și liza cheagului).

În șoc se produce însă o avalanșă anarhică de fenomene pro și anticoagulante, care nu lipsesc aproape niciodată din axa patogenică a acestuia [49, 58, 62, 86, 105]. Fenomenele patologice hemoreologice care se succed, se condiționează și se autoîntrețin în evoluția șocului sînt: *coagularea intravasculară diseminată (CID), coagulopatia de consum și fibrinoliza.*

CID este de fapt o tromboză masivă care poate afecta nu numai

microcirculaţia, ci şi arterele şi venele mari. Tromboza venoasă este asemănătoare celei arteriale, structura trombuşilor arteriali şi venoşi, la microscopul optic şi cel electronic, fiind aceeaşi [89]. În şoc sînt prezenţi factorii esenţiali favorizanţi ai trombozelor: *infecţia, anemia, deshidratarea, staza* şi *hiperviscozitatea sanguină globală.*

Dacă în sectorul venos sînt mai importanţi factorii hemodinamici (în clinostatism s-a observat o curgere tristratificată în venele mari, stratul caudal conţinînd un adevărat „noroi" celular stagnant), la artere este esenţial factorul parietal (prezenţa plăcilor de aterom formează punctul de apel al trombusului). În arterele mezenterice sau în coronare plăcile periostiale sau longitudinale oferă încă o explicaţie pentru suferinţa intestinului şi a cordului în şoc la vîrstnici, deoarece fluxul, încă nepericulos pentru o arteră indemnă, poate deveni ineficient în faţa unor artere şicanate de plăcile ateromatoase.

În sectorul microcirculaţiei, tulburările echilibrului coagulolitic însoţesc modificările dinamice parietale ce debutează rapid (vezi 5) şi se intrică cu perturbaţiile metabolice tisulare (vezi 6 şi 8), căpătînd şi ele un *caracter oscilant* (fig. 7.10).

Evenimentele care modifică echilibrul coagulolitic sînt cuprinse parţial în următoarea înşiruire logică:

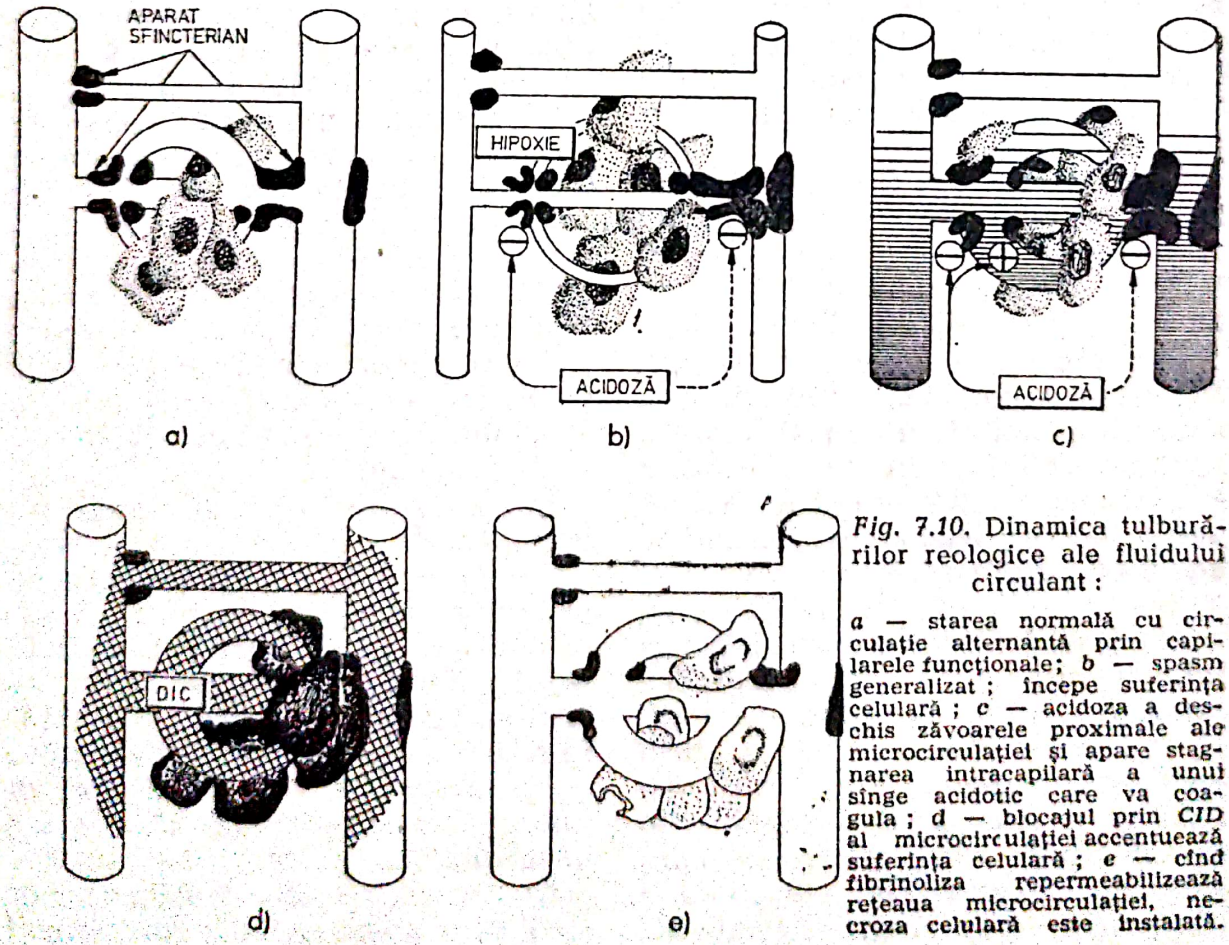


Fig. 7.10. Dinamica tulburărilor reologice ale fluidului circulant:

a — starea normală cu circulaţie alternantă prin capilarele funcţionale; *b* — spasm generalizat; începe suferinţa celulară; *c* — acidoza a deschis zăvoarele proximale ale microcirculaţiei şi apare staznarea intracapilară a unui sînge acidotic care va coagula; *d* — blocajul prin *CID* al microcirculaţiei accentuează suferinţa celulară; *e* — cînd fibrinoliza repermeabilizează reţeaua microcirculaţiei, necroza celulară este instalată.

(i) vasoconstricția microcirculației și scăderea fluxului sub nivelul critic de închidere pentru fiecare țesut este elementul de debut al perturbațiilor reologice ;

(ii) are loc alipirea celulelor sanguine stagnante în rulouri, sferule sau/și pachete *(sludge)* ;

(iii) hipoxia intimacitului endotelial și a țesuturilor vecine, cît și scăderea activității de *clearance* în *SRE* a factorilor sistemului coagulolitic înclină balanța spre hipercoagulabilitate ;

(iv) acidoza metabolică progresivă crește viscozitatea sanguină ;

(v) deschiderea asimetrică (acidotică) a microciroulației hotărăște apariția sechestrului fluidic *(pooling)* ; apoi „lacul" sanguin inițial se transformă rapid într-o „mlaștină" care anunță gelificarea imediată prin fenomenul *CID* ;

(vi) apariția propriu-zisă a *CID*, prin activarea excesivă a sistemului coagulant, conduce la obturarea rețelei microcirculației și la formarea barajului periferic ;

(vii) urmează manifestările coagulopatiei de consum agravată și defibrinoliza reacțională (declanșată tot de endoteliul hipoxic, simultan cu sistemul procoagulant), dar care se manifestă acum (fig. 7.11).

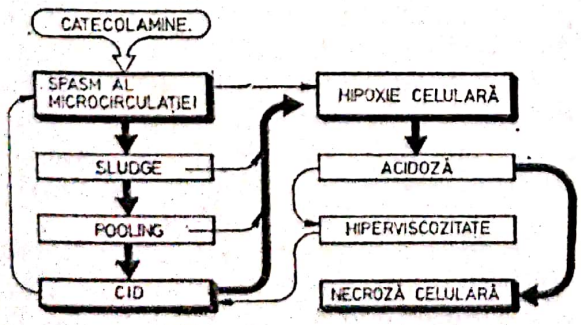


Fig. 7.11. Înlănțuirea principalelor evenimente reologice ce au loc în șoc în spațiul microcirculației.

7.4.1 FENOMENUL *SLUDGE*

Scăderea fluxului în microcirculație sub nivelul critic al curgerii laminare determină dispunerea celulelor sanguine în rulouri și sferule — în ansele capilare — și în pachete — în venule ; dacă staza se prelungește urmează o *alipire* a celulelor sanguine (eritrocite, trombocite sau leucocite). Fiind mai numeroase — și mai simplu de vizualizat — *fișicurile eritrocitare* au fost primele descrise *(sludge roșu)*. Hematiile alipite se transformă apoi repede într-un adevărat *noroi eritrocitar*, contururile celulare dispărînd (vezi 9.5.1).

Alipirea celulară se face în două faze : faza de *aglutinare* și cea de *agregare*. Unii autori menționează că *aglutinarea* precede *agregarea*, aceasta din urmă fiind o etapă de mai mare intimitate intercelulară (contururile celulare șterse) [16] ; alți autori [31, 53] susțin că *agregarea* este prima fază (reversibilă), iar *aglutinarea* a doua fază (ireversibilă). Fiind deosebiri de finețe (de fapt și „agregare" și „aglutinare" înseamnă în primul rînd „alipire") care nu schimbă cu nimic înțelegerea fenomenului, aceste controverse merită numai inventariate.

Prin microscopie intravitală *Chambers* și *Knisely* au observat și au descris primii fenomenul *sludge* [29], pe care *Hardaway* l-a studiat mai mult și apoi îl definește recent simplu numai prin termenul de *agregare celulară*. Imaginea agregării corespunde cel mai bine aspectului patologic de *noroi celular intravascular* (deoarece rulouri simple sînt întîlnite și în curgerea normală). Înnămolirea celulară apare în primul rînd în sectorul venular al microcirculației [16] și în capilarele

sinusoide, unde viteza fluxului sanguin — întotdeauna mult mai scăzută — hotărăşte adeziunea celulelor. Nu trebuie uitat că tendinţa de adezivitate celulară poate fi depistată în practică şi prin simpla măsurare a vitezei de sedimentare. De altfel cunoscuţi agenţi antiflogistici (salicilaţii, aspirina, corticoizii) sînt totodată şi agenţi anti-*sludge*.

Hardaway a apropiat mult fenomenul *sludge* de fenomenul *CID*: tendinţa hipercoagulantă a fluidului sanguin ar acţiona încă din prima fază de şoc, pelicule fine de fibrină depunîndu-se pe suprafaţa eritrocitelor, pe care le sufocă şi le conglomerează în *mase globulare*; acestea, crescînd prin apoziţie, obstruează vasele mici. Proximal şi distal de aceşti embolusti de globule eritrocitare debutează *CID*, deoarece — în centrul globulelor — eritrocitele sufocate se dezintegrează eliberînd *Hb* şi tromboplastină eritrocitară.

Aceleaşi pelicule de fibrină periertrocitare ar explica şi dispunerea alteori în fişicuri a celulelor.

Apariţia *sludge*-ului este *profaza* episodului *CID*. Amîndouă aceste fenomene se datorează tendinţei hipercoagulante a fluidului sanguin.

Nu trebuie uitat însă că în spatele fişicurilor eritrocitare se ascunde şi *agregarea plachetară*, fenomen important pentru dinamica sistemului coagulolitic. De fapt apariţia *corpilor albi* [30] marchează *debutul mecanismelor coagulante intrinseci*, prin eliberarea tromboplastinei plachetare (vezi 7.4.3).

Laborit a dat o explicaţie metabolică *sludge*-lui, pe care l-a produs experimental numai prin simpla perfuzie de lactat de sodiu, pînă la obţinerea unei lactacidemii de 80 mg% [52]. Acidoza ar conduce la edemul intimacitului şi la depolarizare membranară, declanşîndu-se atît agregarea eritrocitară, cît şi cea plachetară. Oxidînd $NADH_2$ — şi deblocînd glicoliza —, dihidroxiacetona este un agent anti-*sludge* eficace. Acidoza metabolică este în şoc rezultanta perturbaţiilor hipoxice ale catenelor enzimatice intracelulare. Hiperlactacidemia este motivul principal al acumulării de $NADH_2$ în stare redusă, cu toate consecinţele sale nedorite (vezi 8) Lactacidemia este astfel un important factor pro-*sludge* [11, 48].

Deschiderea sfincterului precapilar şi persistenţa spasmului postcapilaro-venular determină sechestrarea celulelor sanguine în ecluza microcirculaţiei. Fenomenul *pooling*-ului este *anticamera CID*, deoarece *sîngele stagnant şi acidotic este hipercoagulabil* [35].

Eritrocitele dispar din circulaţie fie datorită constituirii fişicurilor şi maselor globulare iniţiale, fie căderii în capcana unei microcirculaţii închise la capătul venular, fie, în final, consumului lor în *CID*. Printr-un dublu marcaj izotopic (eritrocitele gazdei cu ^{32}P şi cele perfuzate cu ^{51}Cr) s-a constatat experimental sechestrarea rapidă a eritrocitelor perfuzate, în special în microcirculaţia hepatică [43, 102]. Alţi autori [108, 109], folosind numai eritrocite marcate cu ^{51}Cr, au evidenţiat, în şocul traumatic experimental, la 30 minute de la debutul şocului, sechestre eritrocitare masive în ficat şi intestin *(Şuteu)*.

În şoc, relaţia de echilibru plasmă-eritrocite este tulburată brutal şi — deoarece importanţa vitală a plasmei depăşeşte pe aceea a elementelor celulare — organismul dispune în primul rînd de mijloace ra-

Scanned with OKEN Scanner

pide de corectare a deficitului de plasmă. Un experiment de pierdere totală de plasmă s-a efectuat pe babuini exanguinați; după perfuzia cu eritrocite umane s-a remarcat o refacere rapidă a plasmei (plasmafereză) de pînă la 90% din volumul anterior. De asemenea, proteinele au apărut în proporție de 50% în prima oră, acest interval scurt datorîndu-se reîntoarcerii venulare și nu ductului toracic [83].

Relația dintre proteinele intra și extravasculare în șoc nu este încă clară. Deplasarea proteinelor interstițiale spre spațiul vascular, ca răspuns la hemoragie sau la alte forme de pierdere proteică, pare să fie elementul inițial, dar nu și singurul posibil (vezi 6).

7.4.2 COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Coagularea intravasculară diseminată *(CID)* a fost definită ca *o coagulare acută și trecătoare a sîngelui în spațiul întregului arbore vascular, obstruînd însă în special sectorul microcirculației* [35, 74].

CID-ul marchează un moment critic în evoluția șocului, pe care, de fapt, îl întreține și îl agravează, relansîndu-l ca patogenie și îndreptîndu-l spre ireversibilitate. *CID*-ul este un fenomen ce poate apărea în evoluția unei stări de șoc, dar poate fi și primitiv, prin el însuși generator de șoc.

Altfel spus, deși nu toate tipurile de șoc conțin și o etapă *CID*, apariția *CID* generează aproape întotdeauna o stare de șoc. La fel, deși nu toate defectele de coagulare din evoluția șocului se datorează unui episod *CID*, apariția *CID*-ului generează întotdeauna un cortegiu de perturbații complexe ale coagulostatului.

De fapt *CID*-ul constă într-o *coagulare produsă în secvența sa dinamică obișnuită, dar de o intensitate disproporționată și de mare întindere, care deteriorează mecanismele coagulostatului.*

Dintre cei 13 factori ai sistemului coagulant (fig. 7.12) cîțiva au fost studiați separat în evoluția stărilor de șoc.

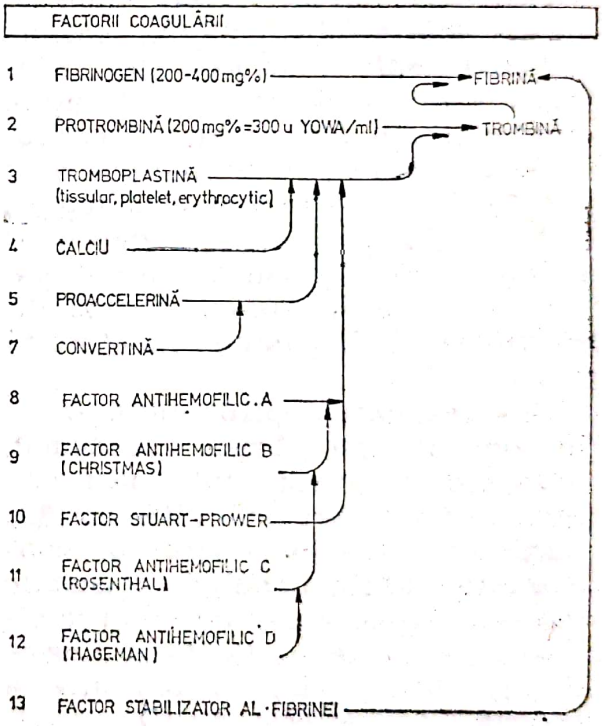


Fig. 7.12. Factorii coagulării.

Fibrinogenul. Este o euglobulină fibroasă din fracțiunea 1 *Cohn*; migrează electroforetic între β și γ globuline și are greutate moleculară de 400 000. Sintetizat în ribozomii hepatocitelor, se pare că este identic cu fibrina, de care îl deosebește însă gradul de polimerizare, realizat prin oxidarea grupărilor sulfhidrilice sub influența trombinei și a

factorului 2 plachetar. Cantitatea totală de fibrinogen din organism este de 15-16 g. Timpul normal de înjumătăţire al fibrinogenului este de 6 zile, el fiind gelificat continuu în pelicula de fibrină endotelială; în aceeaşi măsură această peliculă este îndepărtată de pe pereţii vaselor de celulele reprezentînd *SRE* sau este dizolvată de sistemul plasminic.

În variate forme de şoc, catabolismul fibrinogenului (marcat) a crescut de 2-3 ori/24 h, indiferent de vîrstă [24]. Iniţial, în şoc apare o hiperinoză, prin stimularea sintezei hepatice sub acţiunea steroizilor suprarenali. Crescînd la 50 mg/h, producţia de fibrinogen aduce repede concentraţiile plasmatice spre nivelul critic superior (800 mg%), nivel peste care viscozitatea sanguină creşte periculos (recent s-a stabilit că accentuarea viscozităţii se datorează şi acumulării factorului *VIII*).

Prin instalarea episodului *CID*, fibrinogenul este brusc consumat, ajungînd la niveluri inferioare critice hemoragice (sub 100 mg%). Surprinderea acestui viraj al concentraţiei fibrinogenului plasmatic (cu calculul corecţiei faţă de proteinemie impus de o eventuală hemodiluţie) poate oferi o mărturie a consumării unui episod *CID*.

O altă dovadă este şi apariţia *criofibrinogenului* (monomer cu lanţul scurtat), care formează o fibrină precipitabilă la temperaturi scăzute. În condiţii normale criofibrinogenul nu se află în sînge; el apare numai în urma convertirii ultrarapide, în cadrul unui episod *CID*, a fibrinogenului în fibrină.

Acţiunea intensă a trombinei favorizează şi apariţia unor mari cantităţi de peptide *A* şi *B* (*cofibrine*), produşi intermediari ai conversiei fibrinogenului în fibrină.

Pentru consumul complet al fibrinogenului (de la 100 mg% spre zero), pe lîngă *CID*, intervine şi exagerarea fibrinolizei. În cantităţi excesive, *plasmina* pierde specificitatea pentru fibrină, atacînd şi fibrinogenul.

Afibrinogenia devine o mărturie indirectă a consumării unui episod CID care a fost urmat şi de o hiperfibrinoliză reactivă.

Plasmina digeră fibrinogenul în două etape: prima clivare dă două fragmente cu greutăţi moleculare diferite şi notate cu *X* (240 000-300 000) şi *Y* (155 000); al doilea clivaj dă fragmentele *D* (83 000) şi *E* (50 000). Fragmentele *X* şi *Y* dau complexe cu monomerii de fibrinogen restanţi, ce au o puternică acţiune anticoagulantă (mai mare ca a fragmentelor *D* şi *E*) şi explică tendinţa hemoragică a desfăşurării fibrinolizei printr-o autoîntreţinere agravantă [69, 70].

Se pare că, în şoc, scăderea fibrinogenului plasmatic este însoţită de creşterea concentraţiei sale în limfă [71]. Ar exista astfel un depozit de *fibrinogen extravascular*, care ar putea ameliora deficitul plasmatic prin creşterea fluxului limfatic de întoarcere (vezi 6.8).

Calciul. De o mare importanţă vitală, nu numai pentru coagulare, calciul a fost intens studiat în stările de şoc [4, 35]. Dozîndu-se calciul total, calciul ionizat şi *pH*-ul s-a găsit o variaţie *oscilantă trifazică*, mai ales pentru calciul ionizat: scădere, creştere şi apoi scădere lentă. Aceste variaţii nu ating totuşi în şoc valori critice şi de fapt urmăresc variaţiile acidozei, proteinelor şi fosfatului anorganic plasmatic.

Scanned with OKEN Scanner

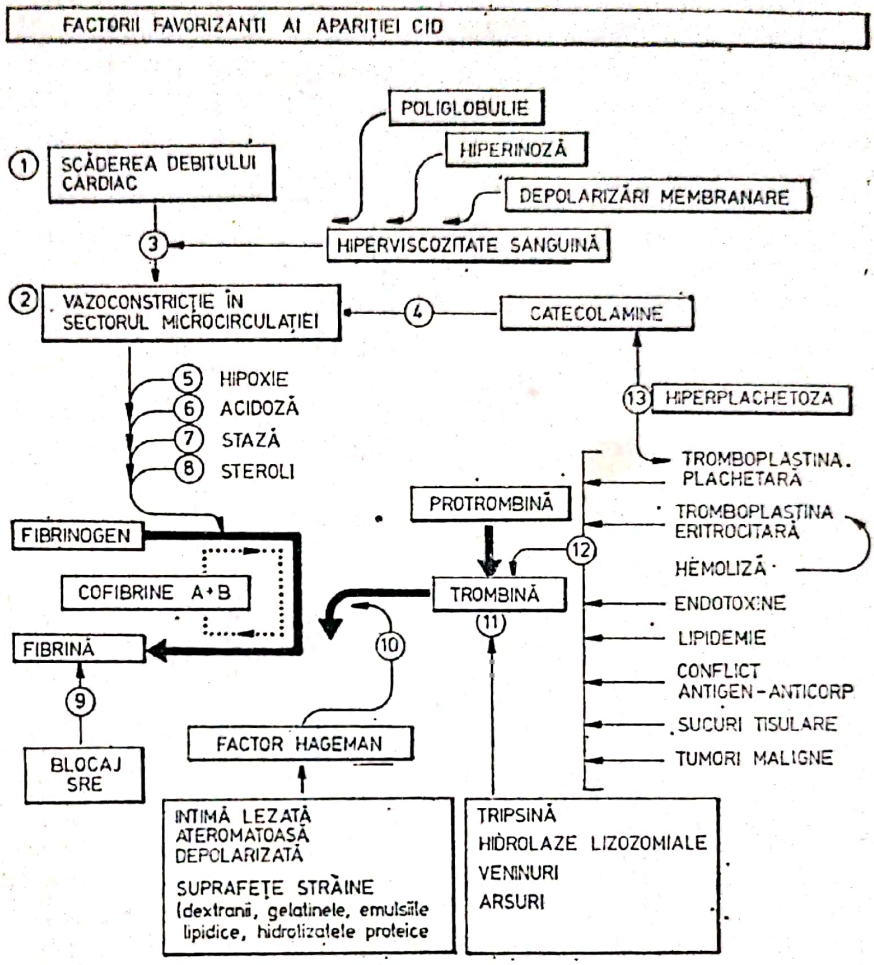


Fig. 7.13. Factorii favorizanți ai apariției *CID.*

Mecanismul declanșării CID depinde de o varietate de factori, dintre care un număr de 13 sînt asamblați în fig. 7.13. Deoarece în stările de șoc *CID* a devenit obiectivul terapeutic de maximă importanță, în fig. 7.14 sînt cuprinși și 11 dintre factorii care pot preveni sau pot combate *CID.*

CID-ul este un fenomen care poate fi încadrat în tendința generală a organismului de a opri o hemoragie prin hipercoagulabilitate : *momentul* și *modul* în care se realizează fac însă din *CID* cel mai sever eveniment din evoluția agravantă a stării de șoc.

CID-ul apare ca urmare a fenomenelor reodinamice pregătitoare din spațiul microcirculației (fig. 7.15).

Fluxul lent permite histaminei — eliberată din mastocitele paracapilare — să persiste la nivelul rețelelor microcirculației, pe care le deschide larg, dublînd spațiul conținător ; *urmează stagnarea în ecluza microcirculației a unui fluid acid (sub pH = 7,20 este nivelul critic) și hipercoagulabil.*

În șocul hemoragic pur, sîngele acid și stagnant în microcirculație este susceptibil de coagulare la orice agent inițiator ; cîteva hematii hemolizate (activitatea hemolitică este crescută între zilele a 3-a și a 5-a, precum și a 7-a și a 10-a, după orice hemoragie) sînt suficiente pen-

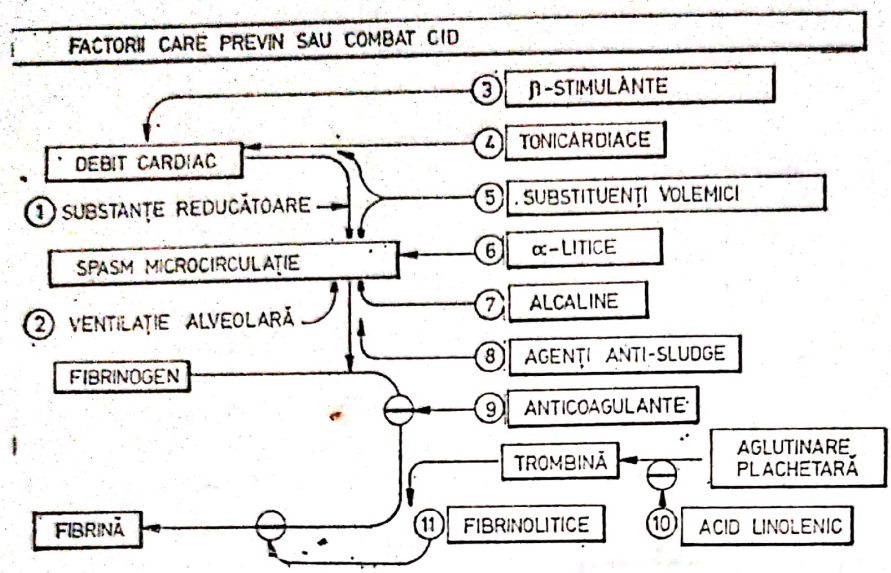


Fig. 7.14. Factorii care previn sau combat *CID*.

tru a se elibera tromboplastina eritrocitară, la fel de activă ca și cea plachetară.

Startul fenomenelor îl constituie spasmul inițial al microcirculației, care conduce în primul rînd la hipoxia intimacitului capilar. Acesta se va depolariza și — în același timp — se va edemația; apar și zone hidrofile parietale, datorită discontinuității filmului de fibrină și a endoteliului, care denudează fibrilele de colagen. Ca urmare, se produce aderarea plachetelor marginalizate și activarea factorului-contact *Hageman (XII)*. Este declanșată coagularea, dar este declanșată totodată și fibrinoliza (sistemul coagulant își asigură de la început controlul cheagului final). *Acest sincronism inițial va rămîne însă doar o intenție în cazul stării de șoc.*

Succesiunea spasm și sechestru în microcirculație → *CID* este urmată de un retur autoagravant (*CID* → spasm în microcirculație), deoarece plachetele dezintegrate eliberează continuu serotonină.

Același efect stimulant pe mușchiul neted îl au și peptidele *A* și *B* (cofibrinele), care apar ca inter-

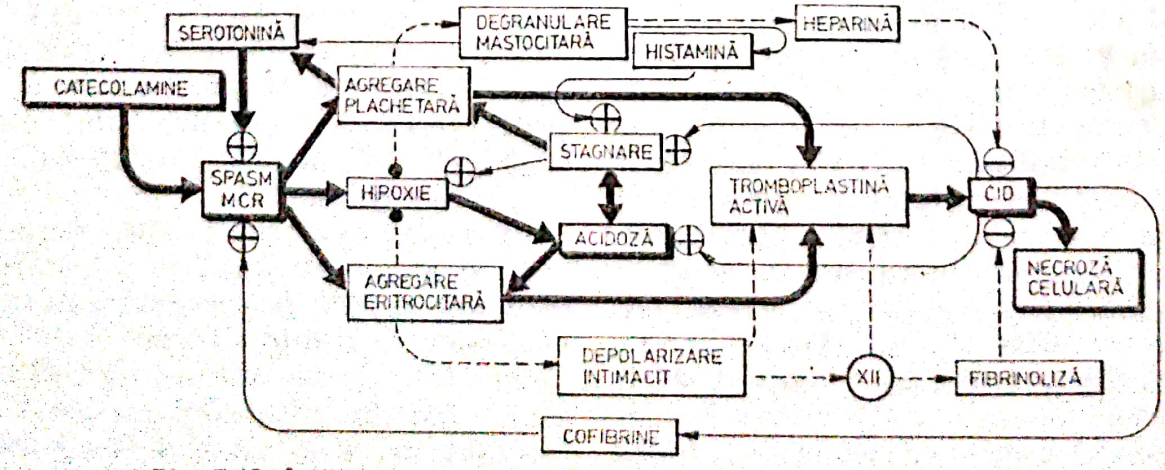


Fig 7.15. Înlănțuirea evenimentelor care generează apariția *CID*.

mediari la acțiunea trombinei pe fibrinogen. De fapt este binecunoscut spasmul arterial care însoțește tromboflebitele periferice ca și pe cele centrale. Combinația *vasoconstricție-coagulare* pare foarte strînsă, cele două procese potențîndu-se între ele. Consecința tisulară a acestor evenimente este dezastruoasă. Obstrucția prin *CID* a microcirculației va conduce la stoparea perfuziei tisulare, privînd astfel celulele de aprovizionarea cu O_2 și cu substanțe nutritive, iar *p*H-ul va scădea sub nivelul de la care enzimele celulare nu mai acționează.

CID se dezvoltă după schema obișnuită a etapelor de coagulare (fig. 7.16). Fibrinogenul, solubil în plasmă, este convertit într-un reticul insolubil (fibrina), care este armătura cheagului. Reacția este declanșată de trombină, generată din protrombină sub acțiunea tromboplastinei și a calciului. Substanțele cu activitate tromboplastinică sînt

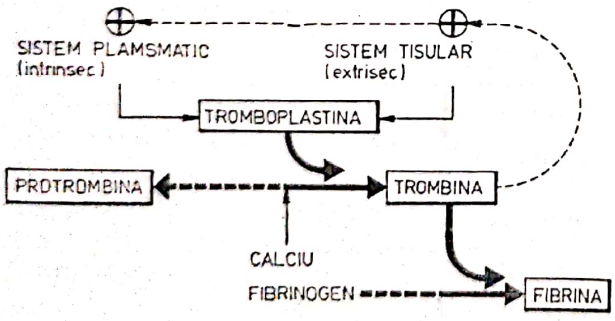


Fig. 7.16. Schema simplificată a coagulării.

abundente în *plasmă, plachete* și *țesuturi.*

Odată inițiat, sistemul este accelerat prin autocataliză — prin „cascada enzimatică" —, principalul autocatalizator fiind trombina (fig. 7.17). Acest mecanism constituie un exemplu tipic de *feed-back pozitiv*, cu ambalare deteriorantă *(runaway).*

Se știe că la 37°C cheagul sanguin apare, în medie, după 7 minute. Prima etapă (tromboplastinoformarea) durează 6 minute și 45 secunde, din care timp 5 minute sînt necesare numai pentru activarea de contact a factorilor *XI* și *XII*; tromboplastinoformarea propriu-zisă cere deci doar un minut și 45 secunde.

În numai 15 secunde se efectuează apoi celelalte două etape ale coagulării: trombino și fibrinoformarea.

Hiperactivitatea patologică a coagulării, apărută și în șoc prin accelerarea *timpului de coagulare (hipercoagulabilitate cronometrică),* este deci exclusiv sub influența factorilor care participă la *tromboplastinoformare.* Acest efect trombogen brutal îl au: trecerea bruscă a tromboplastinei tisulare în circulație (prin leziuni traumatice histologice parietale), apariția pe largi suprafețe a zonelor umede de con-

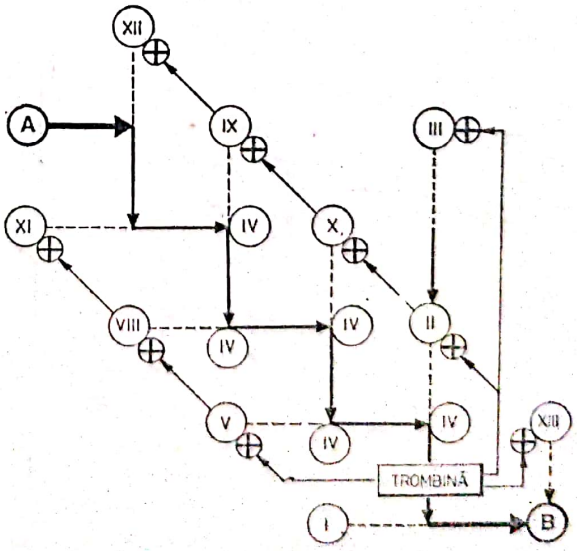


Fig. 7.17. Declanșarea sistemului coagulant, *A*, atinge rezultatul său, fibrina, *B*, prin intermediul trombinei, care apoi autoamplifică ritmul întregului sistem *(feed-back* pozitiv).

tact (depolarizate), creşterea numărului de trombocite (efect constant al hipercatecolaminemiei), trecerea din ţesuturi în sînge a unor proteaze capabile să activeze rapid factorii de contact (activînd totodată şi sistemul fibrinolitic).

Două legi ale coagulării au importanţă în stările de şoc: legea *potenţializării*, care acţionează prin asocierea complexului amintit de factori trombogeni, şi *legea înlocuirii*, conform căreia o hipocoagulabilitate a factorilor din etapa a doua şi a treia (consumul lor în *CID*) poate fi compensată de hiperactivitatea complexului dominant al tromboplastinoformării (o hiperplachetoză, de exemplu).

Odată consolidat, sub controlul plachetelor şi al factorului al *XIII*-lea şi al calciului, cheagul trebuie să aibă o anumită rezistenţă la enzimele proteolitice. În şoc hipofibrinogenemia, deficitul de factor *XIII*, de trombocite sau/şi anemia conduc la apariţia unui cheag ineficient *(hipocoagulabilitate structurală)*. Aspectele cronometrice şi structurale ale coagulării se pot studia prin trombodinamografie continuă în clinică [92].

Stadiul tromboplastinoformării poate fi parcurs în două moduri distincte, care coexistă aproape totdeauna (fig. 7.12):

- sucurile tisulare, împreună cu calciul şi cu factorii *V*, *VII* şi *X* formează activatorul tromboplastinic *extrinsec*;
- cascada factorilor *XII*, *XI*, *IX*, *VIII şi X*, împreună cu calciul şi tromboplastina plachetară *(III)*, formează activatorul tromboplastinic *intrinsec*. Acest prim stadiu poate fi astfel asigurat numai de factorii existenţi în sîngele sistemic.

Plachetele au o comportare complexă şi ele eliberează *ADP* şi Ca^{++},

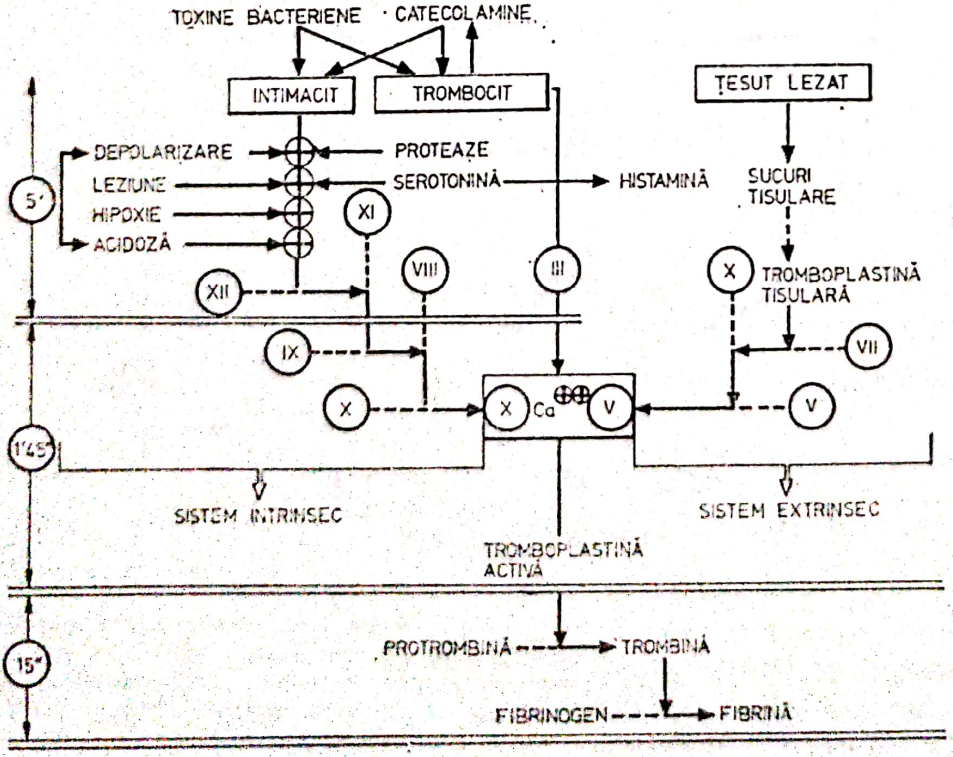


Fig. 7.18. Schema structurală şi cronometrică a coagulării.

executînd „metamorfoza vîscoasă", al cărei rezultat este *trombusul alb plachetar*. În miezul său se eliberează serotonină, epinefrină, histamină, factorul *III* lipidic plachetar etc., factori care impermeabilizează trombusul alb. Împreună cu activatorul extrinsec (format între timp) și cu cascada factorilor endogeni (activatorul intrinsec), factorul *III* lipidic plachetar va declanșa trombino și apoi fibrinoformarea, în a cărei rețea vor fi prinse și eritrocitele.

Dovezile episodului *CID* nu sînt ușor de evidențiat în clinică.

Histologic, obiectivarea este foarte clară, dar de puțin folos practic ; în plus, deși la microscopul optic trombușii au fost văzuți de multe ori — și de un mare număr de cercetători — ei pot fi și numai consecința necrozei postmortem.

Alteori trombușii nu pot fi găsiți, natura lor tranzitorie fiind urmarea fibrinolizei concomitente, deoarece întotdeauna coagularea își pregătește de la început și propria ei dizoluție.

Date experimentale care certifică realitatea verigei patogenice a *CID*-ului au fost comunicate în variate tipuri de șoc. S-a produs *CID* prin injectare de histamină și de norepinefrină. Stimularea consecutivă a receptorilor α și β produce întotdeauna trombuși în vasele splanhnice. În teritoriul splanhnic, *CID* determină apariția ulcerelor de mucoasă gastrică și enterită hemoragică. În condițiile unei α-stimulări stomacul este primul organ care se încarcă cu tromboză în microcirculație [6]. În pancreatitele acute s-a constatat o hipercoagulabilitate crescută și valori ridicate pentru fibrinogen și pentru factorii *V* și *VIII* [51]. Trecînd în circulația sistemică, se pare că enzimele pancreatice ar iniția un episod *CID* generator de șoc. S-a demonstrat că tripsina, introdusă sistemic, produce fenomene de tromboză în plămîn, urmate la 3 ore de o fibrinoliză masivă, cu scăderea trombocitelor, a fibrinogenului, a factorilor *V* și *VIII*, și de creșterea plasminogenului.

La cîinii cu șoc endotoxinic, în capilarele renale apar trombuși după 15' ; la 20-60' intervine fibrinoliza și trombușii dispar. De fapt fibrinoliza se exacerbează întotdeauna cînd se apropie exitusul. Așa s-ar explica în clinica umană sărăcia trombușilor capilari la autopsiile de rutină.

Diagnosticul unui episod CID în clinică se bazează pe un mănunchi de fenomene :

(i) instalarea brutală a unei hipotensiuni inexplicabile, însoțită de cianoză și dispnee accentuată, de dureri abdominale și de vărsături ;

(ii) apariția unei tendințe hemoragice : de la sîngerarea clinică dramatică pînă la semnele fruste de laborator ale unei hipocoagulabilități. Deci *CID* se poate obiectiva clinic indirect prin două dintre consecințele sale : coagulopatia de consum și activarea exagerată a sistemului fibrinolizei și a substanțelor heparinice endogene, care au luat startul odată cu *CID* ca mecanism protector, îndreptat împotriva tendinței trombozante ;

(iii) evidențierea histologică a trombușilor în microcirculație la bio sau necropsie ;

(iv) depistarea tardivă (bioptică sau necroptică) a focarelor de *necroză hemoragică* (ficat, rinichi, pancreas, intestin etc.) ;

Scanned with OKEN Scanner

(v) efectul terapeutic evidenţiabil al heparinei şi fibrinolizei.

Dintre aceste evenimente, numai primele două au valoare interpretativă clinică şi de laborator; trombozele în microcirculaţie şi focarele necrotice sînt doar semnături ale episodului *CID*, constatate cel mai adesea postmortem, iar răspunsul la tratament oferă numai o confirmare a unui diagnostic, care însă este obligatoriu de la început, nefiind în practică îngăduite riscuri în faţa unor gesturi terapeutice, foarte periculoase atunci cînd nu sînt precise.

După dinamica lor temporală, manifestările episodului *CID* se pot grupa în imediate şi tardive *(Hardaway)*.

Manifestările imediate cuprind simptomatologia clinică menţionată mai sus. În cîteva minute de la debutul unui episod *CID* apar defectele de coagulare, datorită spolierii acute de factori procoagulanţi. Hipocoagulabilitatea de consum poate fi adeseori inexpresivă clinic şi numai prelungirea timpului de coagulare să o trădeze. Alteori o sîngerare intratabilă apare pe fondul unei plăgi traumatice, operatorii etc. sau sub forma unor echimoze, hemartroze, sîngerări gastrointestinale, hematurii, epitaxisuri sau revărsate hemoragice în seroase.

Manifestările tardive ale unui episod *CID* sînt reprezentate de efectul lor morfologic tisular. Succesiunea este simplă: obstrucţie a microcirculaţiei prin *CID* → întrerupere a perfuziei → metabolism anaerob → acidoză → autodigestie lizozomială → necroză celulară. Dacă perfuzia nu se reia într-un anumit interval de timp (care este în funcţie de sensibilitatea fiecărui parenchim), apar *cicatrice necrotice*, care, prin însumare, pot conduce la marile insuficienţe de organ. Insuficienţa renală sau hepatorenală acută, necroza pancreatică, gastroenterita hemoragică sau chiar insuficienţa acută miocardică pot fi expresia unui sever episod *CID* cu micronecroze însumate. În general, plămînul nu are necroze, dar îşi umple alveolele cu fluid şi se suprainfectează în urma blocării prin *CID* a reţelei microcirculaţiei pulmonare.

Cu excepţia creierului, nici un alt viscer nu pare protejat; aproape în toate tipurile de şoc s-au evidenţiat necroze de focar în ficat, rinichi, pancreas, intestin, cord, piele, splină etc. Reluarea fluxului în microcirculaţie se poate face spontan prin activarea fibrinolizei endogene. Bineînţeles, este necesar ca această liză să se producă înainte de instalarea necrozelor tisulare şi să nu fie exagerată.

Dovezile consumării unui episod *CID* sînt anatomopatologice, hematologice şi directe.

Dovezile anatomopatologice: trombuşii sînt găsiţi — dacă sînt insistent căutaţi în microcirculaţie — la 95% din cazuri [3, 35]. Asocierea cu edem, arii focale de necroză şi infiltrat polimorfonuclear confirmă formarea lor premortem. Trombuşii pot fi găsiţi mai rar şi *in vivo* circulînd în fluidul sanguin sau fixaţi în materialul bioptic (în transportor).

Trombuşii pot fi:

(i) *plachetari* — plachete de trombocite fuzionate şi dezintegrate;

(ii) *de fibrină* — de fapt învelişuri pericelulare de fibrină ce se văd îndeosebi la microscopul electronic;

(iii) *cu hematii* — sînt cei mai comuni (alcătuiți din mase de eritrocite amestecate cu fibrină) ;

(iv) *globulari* — celule roșii îmbrăcate în fibrină și apoi conglomerate, ce apar frecvent în șocul bacterian ;

(v) *cu celule albe* — șiraguri de globule albe compacte pe endoteliu, a căror valoare constă în apariția lor precoce (leucopenia este și ea o dovadă de *CID*) ;

(vi) *clasici* — apar în vene și artere și nu sînt tipici pentru *CID*, deoarece se organizează în spații mari ; trombusul clasic este însă și el prezent în stările de șoc și poate ajunge pînă la masive tromboze cavorenale.

Dovezile hematologice ale *CID* sînt cuprinse în tabelul 7.4. În șoc, fiecare din factorii ce intervin în dinamica coagulostatului poate scădea prin : catabolism crescut, diluție, distrugere proteolitică, sinteză insuficientă și consum excesiv în *CID*. Într-un episod CID sînt consumați masiv următorii constituenți : fibrinogenul, eritrocitele, plachetele, leucocitele și factorii II, V, VII, VIII și IX.

Dovezile directe ale CID pot fi obținute numai experimental, prin cinefotografierea microcirculației în seroase sau prin marcarea unor factori ai coagulării (fibrinogen, plachete etc.) și evidențierea lor histografică *(Attar, Knisely, Kux, Larcan, Markwardt)*.

În clinica umană cele mai utile dovezi sînt cele indirecte și anume testele de coagulare asociate semnelor clinice. Prezența trombușilor caracteristici unui episod *CID* și evidențierea lor la examenul necroptic sînt fenomene variabile și uneori chiar contestate [3, 36], deoarece mecanismul fibrinolitic este cel puțin tot atît de activ ca și cel al *CID* și aproape întotdeauna izbutește să dizolve cheagurile presau imediat postmortem.

7.4.3 AGLUTINAREA TROMBOCITELOR ȘI EMBOLIA LIPIDICĂ

Microangiografia intravitală a evidențiat în stările de șoc formarea de trombuși trombocitari în venulele mezenterului [2, 7]. Aglutinările plachetare pot fi reversibile (fie se dezagregă, fie se desprind și pornesc în torentul sistemic) sau ireversibile (fixate puternic de peretele vasului, obstruîndu-l). Trombușii plachetari circulanți au fost depistați cu ajutorul metodei de determinare prin diafragmare a presiunii de filtrare a plasmei. De asemenea, după administrarea de endotoxină sau de histamină au fost observate electronooptic trombocite aglomerate [23, 29, 60]. În șocul endotoxinic și histaminic se pare că mărirea rezistenței în mica circulație s-ar datora barării circulației pulmonare, în special prin trombuși trombocitari. În favoarea acestei ipoteze este și observația că după regresiunea hipertensiunii pulmonare trombocitele aglomerate dispar din circulația pulmonară și apar din nou în circulația sistemică. Electivitatea endotoxinelor pentru plachete este subliniată de faptul că 97% din cantitatea de endotoxină injectată experimental a fost găsită în aglomerările plachetare *(Rosoff)*.

În prezent este bine înțeleasă importanța trombușilor albi plachetari, care răspund de barajul hepatic cu hipertensiune portală, dar mai ales de *barajul pulmonar cu hiperten-*

siune în mica circulaţie (Berman, Gurd, Shoemaker).

Aglutinarea trombocitară este declanşată şi favorizată de : diminuarea fluxului sanguin, acumularea trombocitelor şi leucocitelor în ramificaţiile laterale ale reţelei capilare, prezenţa catecolaminelor şi a *ADP*-ului din celulele hemolizate, cît şi a aminelor biogene eliberate în circulaţia sistemică (histamina şi serotonina) şi a substanţelor procoagulante din ţesuturile şi pereţii vasculari traumatizaţi şi ischemiaţi. Sub toate aceste influenţe trombocitele aglutinate trec în stadiul de *metamorfoză vîscoasă.* Contactul plachetelor circulante cu colagenul expus de leziunea traumatică declanşează, prin schimbări electrostatice membranare, un eflux extraplachetar de *ADP,* serotonină şi Ca^{++} care conduc la aglomerarea trombocitelor (vezi 7.2.2). Odată formate, masele albe se pot mobiliza dînd embolii plachetare. Simultan, plachetele expulzează şi factorul *III* lipidic plachetar (tromboplastina plachetară), ce se adaugă activatorului intrinsec plasmatic (a cărui formare a fost declanşată tot de discontinuitatea parietală traumatică) [125].

În realitate, trombusul alb îl iniţiază pe cel roşu, dar poate exista şi independent de acesta. Mase albe plachetare au fost constant găsite postmortem în ţesuturi. În special filtrul pulmonar lasă greu să treacă particule cu diametrul cuprins între 10 şi 75 μ şi reţine sigur pe cele peste 75 μ (acestea nu trec în circulaţia sistemică decît în congestii pulmonare locale, hipercatecolaminemie etc.). Plămînul primatelor joacă rolul de burete sanguin şi de sită particulară pentru plachete şi leucocite. Aspectul *CID*-ului la plămîni este dominat de prezenţa obturării prin emboluşi albi plachetari.

Materialul emboligen plachetar poate elibera serotonina în momentul stagnării în filtrul pulmonar, crescînd permeabilitatea capilară. Cu serotonină marcată cu ^{14}C s-a putut preciza că, la primate, plămînul este *organul-ţintă* pentru emboluşii plachetari [7]. Dezintegrarea plachetară la nivel pulmonar eliberează *ADP,* serotonină şi hidrolaze lizozomiale, ale căror efecte au fost demult prevăzute de *Comroe* (fig. 7.19).

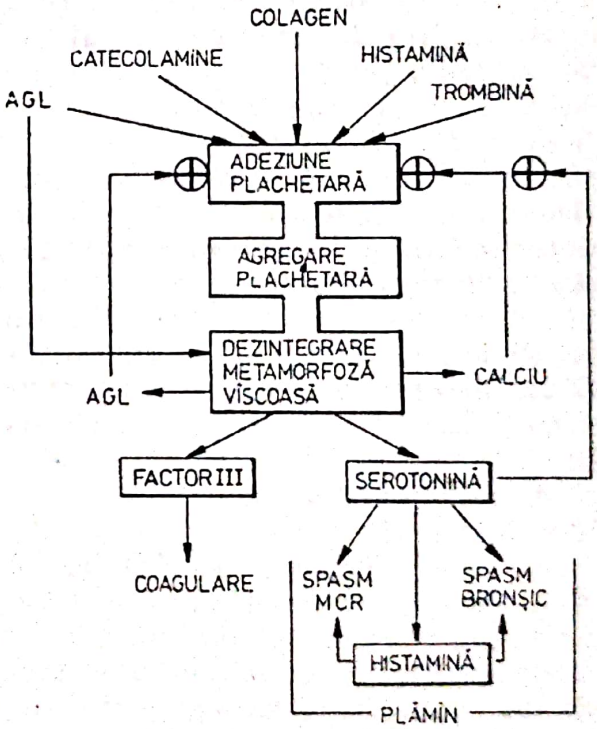


Fig. 7.19. „Reactorul" trombocitar.

Suferinţa pulmonară apărută în lipsa unei leziuni directe toracopulmonare a fost remarcată ulterior în aproape toate formele de şoc (vezi 10.4).

Pe lîngă *microemboluşii plachetari,* plămînul este supus la un al doilea bombardament — *al micro-*

emboluşilor lipidici. S-au găsit chilomicroni conglomeraţi în masele plachetare şi se ştie că *AGL* iniţiază agregarea plachetară [119].

Fosfolipidele esenţiale sînt un constituent permanent al membranelor biologice: ele au un drum portal, iar acizii lor graşi polinesaturaţi pot forma acetat-activ înaintea acizilor graşi saturaţi ai trigliceridelor. Fosfolipidele esenţiale emulsionează picăturile de trigliceride, ajutînd lipoproteinlipaza să le transporte, sub formă de chilomicroni de α şi β-lipoproteine şi să le introducă în arderi *(King).*

Embolia lipidică este înţeleasă astăzi la dimensiunile sale microscopice, contribuind la organizarea cheagurilor sanguine [18, 40, 75]. Picăturile de trigliceride au fost evidenţiate întotdeauna în cheagurile şocaţilor cu fracturi, arsuri, ţesuturi zdrobite etc. Emboliile cu lipide au două organe-ţintă: plămînul şi rinichiul. Se pare că, prin modificările de viscozitate plasmatică produse, hipertonia sistemului trombinic şi hipotonia iniţială a sistemului fibrinolitic creează condiţii pentru apariţia *picăturilor lipidice* şi, mai puţin, pentru creşterea concentraţiei de *AGL* sau scăderea lipoproteinlipazei [60]. În special au atras recent atenţia clinicienilor marii traumatizaţi de război fără interesare toracopulmonară, care, după ce suportă relativ bine intervenţia chirurgicală, mor cu complicaţii pulmonare ce îmbracă tabloul clinic al *emboliei grăsoase* clasice: dezorientare şi comă, dispnee cu agitaţie, tahicardie, hemoragii şi hiperpirexie [23, 47].

Se pare că *lipuria*, creşterea lipazei serice, ca şi scăderea P_aO_2, pot fi utile în prognoza instalării emboliei lipidice, deşi, în acelaşi timp, sînt cunoscute şi studii sistemice care infirmă toate aceste corelaţii [23].

În prezent este însă bine dovedită înrudirea emboliilor lipidice cu mecanismul coagulolitic. Injectîndu-se sistemic acid oleic la cîini, s-a obiectivat apariţia *CID* şi a coagulopatiei de consum cu fibrinoliză, iar la analiza trombuşilor s-au găsit întotdeauna inclavate şi picături de lipide [46, 47].

7.4.4 SISTEMUL PLASMINIC

În şoc celule ca: intimacitul, plachetele, eritrocitele şi leucocitele sînt sursa endovasculară (intrinsecă) de hidrolaze eliberate din sacii lor lizozomiali [95, 96]. Depolarizarea membranelor şi suferinţa metabolică acidotică determină efluxul enzimatic hidrolazic capabil să declanşeze simultan activarea sistemelor plasmatice esenţiale — *trombinic, plasminic şi kininic.* Acelaşi efect îl au şi hidrolazele lizozomiale conţinute în sucurile tisulare, rezultînd din dezintegrarea celulelor mezodermale sau epiteliale. Aşa se formează sursa exogenă (extrinsecă) de activare a aceloraşi trei sisteme plasmatice.

Despre balanţa — dezechilibrată în şoc — a sistemelor trombinic şi plasminic s-a amintit mai sus; sistemul kininic, mai heterogen, conţine o varietate de polipeptide cu proprietăţi vasoactive, neinteresînd decît indirect coagulostatul (vezi 7.4.5).

Deşi mecanism protector în intenţie, *digestia plasminică a fibrinei* îşi va depăşi în şoc rolurile obişnuite, trecînd şi la digestia fibrinogenului şi a factorilor V şi VIII. Apare *sindromul de defibrinare*, care, de fapt, are două mari cauze:

• *fibrinoliza primitivă* sau activarea sistemului fibrinolitic cu o viteză care depăşeşte sistemul său inactivant ;

• activarea excesivă a sistemului trombinic, care epuizează mari cantităţi de fibrinogen în fenomenul *CID*. Apare hipofibrinogenemia severă (sub 100 mg%), constituind *coagulopatia de consum* — consecinţă inevitabilă a *CID*. Consumul pînă la afibrinogenemie progresează numai cînd coagulopatia de consum este agravată şi prin apariţia unei *fibrinolize reacţionale* [44].

Trebuie subliniat de la început că adesea există *sindroame de defibrinare subacute* (cancer, administrare de dextrani, leucoanemii etc.), în care numai laboratorul oferă date utile diagnosticului.

Dacă *fibrinoliza primitivă* este mai rar întîlnită (apare în ciroze şi în chirurgia portală), *fibrinoliza reacţională* (intricată aproape totdeauna cu mecanismul coagulopatiei de consum) este suficient de frecventă ; şocul — pe lîngă chirurgia cardiopulmonară, urologică, obstetricală, transplantele de organ etc. — este o cauză comună [20, 25, 79].

Sîngele, limfa şi lichidul cefalorahidian conţin o globulină numită *plasminogen*, precursor al *plasminei*, care dizolvă permanent depozitele intra şi extravasculare de fibrină. Activatorii conversiei plasminogenului în plasmină sînt fie endogeni (activatorul tisular-fibrokinaza şi activatorul urinar-urokinaza), fie exogeni (streptokinaza, endotoxine, veninuri etc.). Recent s-a dovedit că intestinul este „reactorul" principal al acestor materiale activatoare care traversează ficatul în anumite condiţii (ciroză, hepatectomii, *ficat de şoc* etc.). Dacă fabricarea activatorilor în peretele intestinal sau în flora bacteriană endolumenală este încă discutată, experimental s-a demonstrat cu certitudine că enterectomia scade aproape total concentraţia plasmatică a activatorilor sistemului plasminic, iar *Neomicina* determină şi ea o reducere parţială. Sistemul fibrinolitic este ilustrat în fig. 7.20.

Sistemul activator se poate exprima :

• pe cale tisulară, cînd transformarea plasminogenului în plasmină este activată de *fibrokinazele* tisulare, în special de urokinază (aceşti activatori există în plămîni, uter, prostată, ovar, rinichi, tiroidă);

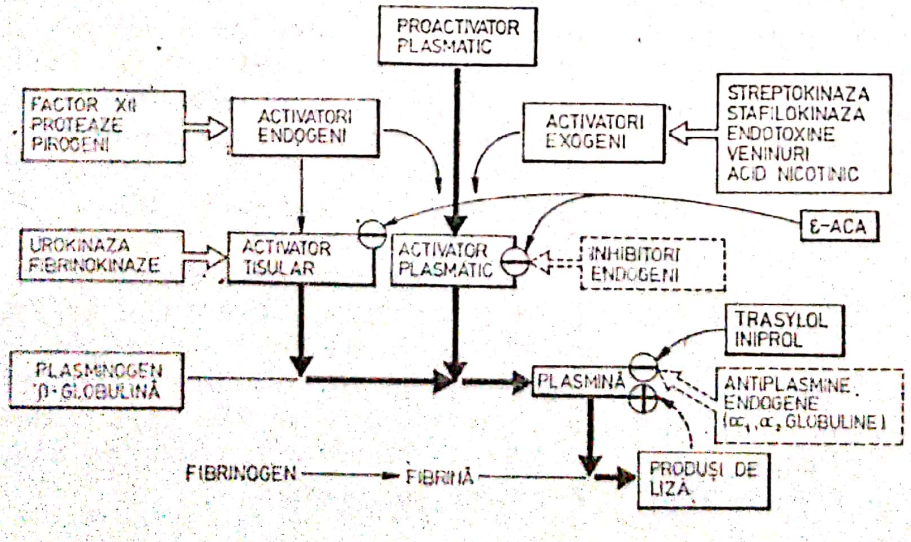


Fig. 7.20. Sistemul fibrinolitic. Activatorii endogeni şi exogeni pot fi interceptaţi în faza iniţială a fibrinolizei de către ε-*ACA* Trasylol-ul şi Iniprol-ul acţionează după formarea plasminei.

• pe cale plasmatică, prin intermediul unui *proactivator* prezent în plasmă, care se transformă în *activator* sub influența *lizokinazelor* elementelor figurate sau bacteriene.

Sistemul inhibitor acționează fie împotrivindu-se activării plasminogenului (prin *antiactivatori)*, fie direct asupra plasminei (prin *antiplasmine)*. Inhibitorii plasminei sînt proteine aparținînd grupei α-globulinelor (α_1-globulina lentă și α_2-globulina rapidă). În mod normal ele se găsesc în sîngele circulant și constituie o frînă fiziologică continuă a fibrinolizei. În afară de inhibitori endogeni, sînt cunoscuți și folosiți în terapeutică o serie de inhibitori exogeni: acidul ε-aminocaproic (care se opune generării plasminei, inhibînd urokinaza), Trasylol-ul *(Frey-Werle)* și Iniprol-ul *(Kunitz-Northrop)*, care se opun acțiunii proteazice a plasminei.

În cazul defibrinării prin exces de consum în *CID* sînt depășite antitrombinele (la fibrinoliza primitivă se depășesc antiplasminele) și apare o asociație paradoxală: *tromboze viscerale multiple cu hemoragii de intensitate variabilă.*

În realitate, se pare că odată cu *CID* debutează și sistemul fibrinolitic cu intenție protectoare. Dar intensitatea ambelor procese scapă controlului obișnuit al coagulostatului și progresiunea lor exagerată duce în final la o suprapunere autoagravantă a efectelor hemoragice: *coagulopatia de consum apare pe fondul unei hiperfibrinolize. De aceea severitatea sindromului hemoragic apărut în evoluția șocului este impresionantă.* Care dintre cele două fenomene domină la un moment dat fiziopatologia sîngerării și cum trebuie țintit tratamentul sînt întrebările actuale cele mai grele *(Broido, Josso, Thal, Zucker).* Cazurile cu sindroame de defibrinare, bine disociate fiziopatologic în evoluția variatelor stări de șoc, au alcătuit deja statistici impresionante [10, 110].

Sînt posibile următoarele aspecte clinice ale fibrinolizei primitive:

(i) *Fibrinoliza majoră*, ce apare în urma unei intervenții chirurgicale mari, complicată cu stare de șoc. Volumul și ritmul pulsului scad brutal, iar hemoragia este difuză. Intraoperator sîngerarea este „în masă" și nu poate fi făcută hemostaza chirurgicală. Fibrinoliza poate apărea și postoperator, cînd se manifestă prin sîngerări la nivelul suturilor, plăgii operatorii, echimoze, epistaxis etc.

(ii) *Fibrinoliza atenuată*, ce poate apărea ca un sindrom hemoragic spontan. Este reprezentată de marea echimoză cu contur neregulat (tip hartă geografică).

(iii) *Fibrinoliza frustă* nu are semne clinice.

În tabelul 7.4 sînt notate testele ce permit, prin însumarea lor, o diferențiere între:

(i) *coagulopatia de consum fără fibrinoliză reacțională* (situație trecătoare în evoluția stării de șoc);

(ii) *hiperheparinemia endogenă* (activarea, tot de către *CID*, a unor anticoagulanți endogeni; este o situație greu de controlat, dar nu trebuie uitat că în șoc acidoza inactivează heparina și substanțele heparinoide);

(iii) *afibrinogenemia anterioară instalării șocului* (eventualitate rară, cu determinism genetic);

(iv) *coagulopatia de consum intricată cu fibrinoliza reacțională de însoțire* (situația cea mai frecventă în șoc);

Tabel 7.4 DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL DE LABORATOR AL DEFICITELOR DE COAGULARE

	Coagulopatia de consum	Proteoliza acută secundară (fibrinoliză de însoţire)	Fibrinoliza acută primitivă
Fibrinogenul	Hipofibrinogenemie (sub 100 mg%)	Afibrinogenemie	Scade
Numărul de plachete	(sub 60 000 pericol de hemoragii)	Scade	Normal
Timpul *QUICK*	Prelungit	Normal	Normal
Factorii II, V, VII, VIII şi IX	Scad sub 20%	Scad	Scad
Leucocitele	Scad	Scad	Normale
Hematocritul	Scade	Scade	Normal
Liza euglobulinelor (test *VON KAULLA*)	Prelungită	Scurtată	Foarte scurtă
Fibrinogenul degradat	Absent	Prezent	Prezent
Fibrinopeptidele	Prezente	Absente	Absente
Plasminogenul	Normal	Scăzut	Scăzut
Antiplasminele (test *NILSSON*)	Normale	Scăzute	Scăzute
Rezistenţa la tripsină a cheagului (test *RAYNAUD*)	Negativ	Pozitiv	Pozitiv

(v) *sindromul hemoragipar al ficatului de şoc* (fenomen care totdeauna are o participare reală în şoc, uneori putînd domina scena clinică) ;

(vi) *fibrinoliza primitivă* (apare în tipuri particulare de şoc sau după chirurgie hepatoportală). De asemenea, injectarea experimentală de histamină a produs şoc anafilactic cu fibrinoliză primitivă, organul-ţintă dovedindu-se a fi ficatul [42].

Sistemul fibrinolitic activează direct şi conversia kininogenului în bradikinină şi se opune *CID*-ului ; de aceea unii autori evită administrarea acidului ε-aminocaproic, care, blocînd fibrinoliza, favorizează dezvoltarea *CID* [3, 9].

7.4.5. SISTEMUL KININIC

Substanţele vasoactive aparţin la două mari grupuri :

(i) *aminele biogene* (catecolaminele, histamina şi serotonina), a căror sinteză este predominant extravasculară (vezi 4.2.2 şi 6.6) au ca rădăcină biochimică un singur aminoacid şi sînt eliberate prin degranularea mastocitelor, a celulelor medulosuprarenalei sau a butonilor neuronali terminali postganglionari;

(ii) *kininele plasmatice*, care reprezintă un grupaj polimorf de polipeptide născute endovascular prin degradarea proteinelor plasmatice. Degradarea este provocată de o varietate de *proteaze* cu origine intrinsecă (trombină, plasmină, enzime pancreatice circulante, hidrolaze lizozomiale ale celulelor sanguine

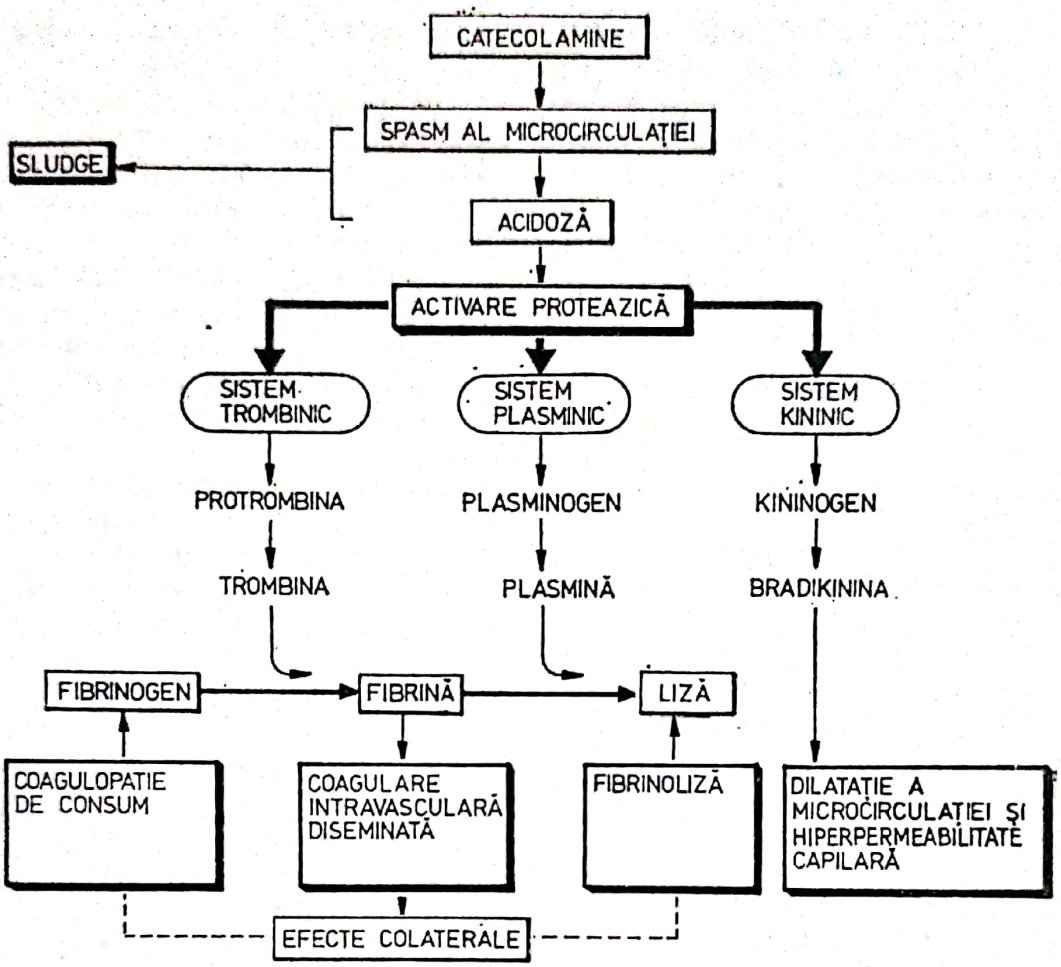


Fig. 7.21. În șoc activitatea proteazică declanșează cele trei sisteme reodinamice plasmatice.

etc.) sau extrinsecă (hidrolaze lizozomiale eliberate în sucurile tisulare). În plus, factorii exogeni cu valoare proteazică (veninuri, endotoxine etc.) pot declanșa și ei formarea de kinine plasmatice.

În șoc, catecolaminele, prin lanțul hipoxie → acidoză → degradare lizozomială → activare proteazică, stimulează simultan cele trei sisteme plasmatice esențiale (fig. 7.21).

Plasmakininele produc în spațiul microcirculației vasodilatație, edem și durere, iar sistemic, hipotensiune tranzitorie (prin scăderea rezistenței periferice) și creșterea *DC* (prin accelerarea ritmului). Rolul lor în secreția glandelor exo și endocrine este binecunoscut [106]. La început evidențiate ca mult crescute în șocul bacterian, în prezent se pare că plasmakininele au roluri în aproape toate tipurile de șoc *(Frey, Rocha e Silva, Webster).*

Activarea sistemului kininelor plasmatice. Factorul *Hageman* sau/și plasmina activează *prekallikreinaza* (factorul de permeabilitate), care transformă *prekallikreina* în kallikreină activă ; aceasta, la rîndul ei, separă o *kinină* din *kininogen.* Fi-

brinopeptidele *A* şi *B*, provenite din dezagregarea fibrinogenului, activează şi ele această transformare, la fel ca şi plasmina. Procesul este menţinut în echilibru de un inhibitor plasmatic *(carboxipeptidaza B)*.

Plasma conţine 10-20 mg% kininogen, care se pare că reglează circulaţia regională prin mecanisme autonome. Kininele plasmatice intervin în şoc, infecţii, pancreatită, hemoragie. Starea de şoc se însoţeşte de diminuarea kininogenului (ale cărui valori rămîn coborîte pe toată durata şocului) şi de creşterea kininelor. Hemodinamic, diminuarea kininogenului este paralelă cu o hipotensiune severă.

O listă parţială a plasmakininelor [1, 20, 27, 41, 45, 107, 113, 120, 122, 123], ale căror roluri în şoc sînt încă incomplet înţelese, este următoarea :

(i) *Kallidina II* este un segment de 10 aminoacizi, fabricat prin acţiunea kallikreinei pe α_2-globuline (fig. 7.22). O aminopeptidază rupe o moleculă de lizină şi formează bradikinina.

(ii) *Bradikinina (Kallidina I)* este un nonapeptid cu viaţa scurtă, deoarece o carboxipeptidază îl inactivează prin ruperea unei molecule de arginină.

Bradikinina şi Kallidina II produc vasodilataţie arteriolocapilară şi venoconstricţie, cresc permeabilitatea capilară, declanşează manifestări alergice şi provoacă constricţie bronşică.

Acestea sînt cele două principale plasmakinine fabricate în stările de şoc, în special la nivelul intestinului. Este însă bine stabilit că numai simpla injectare sistemică a bradikininei nu provoacă stare de şoc [115].

(iii) *Materialul vasodilatator (VDM)* a fost izolat de *Chambers*, în anul 1943, din sîngele animalelor cu stadii avansate de şoc. Deşi a oferit argumentaţia unei întregi teorii fiziopatologice a şocului şi are un istoric bogat, în prezent *VDM* este uitat, pe bună dreptate, ca şi „ma-

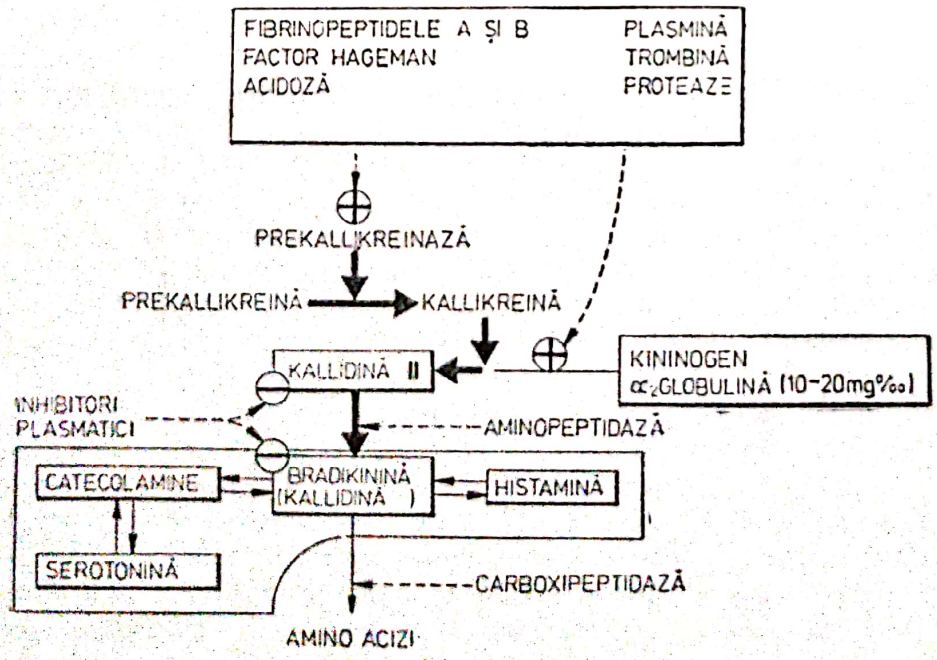


Fig. 7.22. Sistemul kininelor plasmatice şi al relaţiilor lor cu aminele vasogene şi proteazele.

Scanned with OKEN Scanner

terialul vasoexcitator" *(VEM). VDM* și *VEM* sînt doi termeni nespecifici și au ascuns de fapt substanțe care în prezent au fost izolate în stare pură și clasate în unul din sistemele plasmatice cunoscute. Acești doi compuși trebuie amintiți, deoarece au fost considerați în permanență ca fiind de natură polipeptidică și avînd roluri fundamentale în patogenia șocului. Chiar dacă se admite că *VDM* este reprezentat de *feritină (Mazur* și *Shorr,* 1948), acest complex cu proprietăți vasodilatatoare (apoferitină + fier feric), eliberat de *SRE* hipoxic, trebuie în prezent înțeles ca reprezentînd de fapt mecanismele redox intrinseci ale ionului de fier.

În prima fază a stării de șoc fierul feric cîștigă un electron de la proteinele plasmatice și se combină cu acestea sub formă de fier feros inactiv; în evoluția șocului fierul pierde apoi electronul cîștigat și, sub formă de fier feric (împreună și cu un agent chelator), va oxida epinefrina în adrenocrom, sistîndu-i acțiunea vasoconstrictoare. În acest mecanism este însă interesant nu numai fierul din feritină, ci și cel din inelele tetrapirolice (citocromi, hem etc.).

(iv) Un reprezentant al plasmakininelor studiat recent este *factorul depresor miocardic (FDM).* Acesta este un octo sau nonapeptid, cu greutate moleculară de 800-1 000, diferit de bradikinină sau angiotensină. El poate aparține clasei catepsinelor lizozomiale și apare în plasmă întotdeauna în urma unei activări proteazice *(Brandt, Lefer, Lovett, Mundth, Wangensteen). FDM* este inotrop negativ pe mușchiul papilar de pisică [59, 67]; prezența sa a fost remarcată în toate tipurile de șoc, în special în șocul din pancreatita acută. Pancreasul pare principalul său producător, iar calea pe care pătrunde în sînge este predominant limfatică, deoarece deversarea ductului toracic a crescut semnificativ timpul de supraviețuire al animalelor din experiment [14]. Concentrația de *FDM* în sînge este paralelă cu creșterea tripsinei și a amilazei pancreatice. Se pare că factorul depresor miocardic este antagonizat de bradikinină, care-i atenuează efectele inotrop negative (poate fi o competiție pentru β_1-receptorii cardiaci) [13].

Izolat în clinica umană într-un mare număr de șocuri hemoragice, ocluzii intestinale, septicemii și pancreatite acute necrotice, *FDM* s-a corelat strîns cu creșterea hidrolazelor lizozomiale (β-glucuronidază, fosfatază, acidă, catepsină *D* etc.) și cu agravarea stării de șoc (scăderea debitului urinar, insuficiență acută miocardică și exitus) [117,

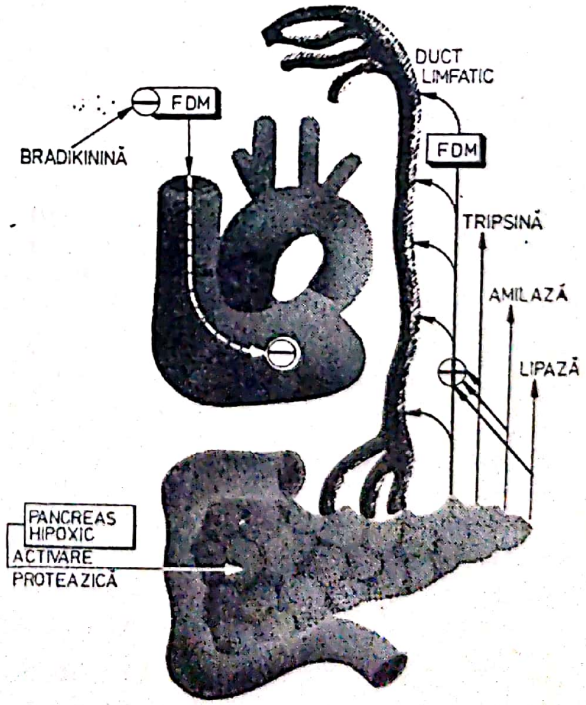


Fig. 7.23. Circulația FDM în stările de șoc.

118]. Importanţa *FDM* în patogeneza stărilor de şoc la om s-a impus în prezent cu autoritate (fig. 7.23).

În grupa polipeptidelor plasmatice există un buchet inclasificabil — şi încă incomplet purificat — de factori, dintre care trebuie amintiţi: „factorul antisurfactant", „factorul depresor pulmonar", „factorul vasodilatator de declampare" etc. [15, 93, 114]. După declamparea aortei, în sîngele periferic s-a izolat o substanţă vasodepresoare (cu greutatea moleculară cuprinsă între 60 000 şi 100 000) care ar răspunde de apariţia „şocului de declampare". Substanţa poate fi un precursor al sistemului kallidină, bradikinină sau un polipeptid de-sine-stătător, care a putut fi îndepărtat prin dializă [15].

(v) *Angiotensina II* este un octopied care, pentru relaţiile sale intime cu aldosteronul, a fost discutat în capitolul 4 (vezi 4.8.6).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ARTURSON, G., *The Plasma Kinins in Thermal Injury*, Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1969, *24*, (107), 153—162.
2. ATKINS, P., LEMPKE, R. E., *The Effect of Hypoxia on the Platelet Count*, Brit. J. Surg., 1970, *57*, (8), 583—586.
3. ATTAR, S., HANASHIRO, P., MANSBERGER, A., McLAUGHLIN, J., FIRMINGER, H., COROLEY, R. A., *Intravascular Coagulation-Reality or Myth?*, Surg., 1970, *68*, (1), 27—33.
4. BARRY, G. D., *Plasma Calcium Concentration Changes in Haemorrhagic Shock*, Amer. J. Physiol., 1971, *220*, (4), 874—879.
5. BATEY, N. R., RAJASINGHAM, M. S., SINGH, C. M., FLEAR, C. T. G., *The Effect of Escherichia Coli Endotoxin Membrane Permeability in Skeletal Muscle*, Brit. J. Surg., 1970, *57*, (11), 851.
6. BERGENTZ, S. E., GELIN, L. E., RUDENSTAM, C. M., ZEDERFELD, B., *The Viscosity of Whole Blood in Trauma*, Acta Chir. Scand., 1963, *126*, (3), 289—295.
7. BERMAN, I. R., SMULSON, M. E., PATTENGALE, P., SCHOENBACH, S. F., *Pulmonary Microembolism after Soft Tissue Injury in Primates*, Surg., 1971, *70*, (2), 246—253.
8. BEUTLER, E., *Clinical Aspects of Enzymatic Deficiencies of Erythrocytes and their Detection*, Triangle, 1968, *8*, (7), 267—272.
9. BLAND, J. H., *Disturbances of Body Fluids*, W. B. Saunders Comp., London, 1956.
10. BOGE, J. C., FAVAREL, GARRIGUES, J. C., De JOIGNY, C., *Syndromes de délibrination observés dans un centre de réanimation. La place de la coagulation intravasculaire dans l'évolution des états de choc*, Bordeaux Méd., 1970, *3*, (11), 2593—2640.
11. BOHR, D. F., McVAUGH, R. B., *Influence of pH on Vascular Response*, Physiologist, 1959, (2), 12—17.
12. BOYD, D. R., ADDIS, H. M., CHILIMINDRIS, C., *Utilization of Osmometry in Critically Ill Surgical Patients*, Arch. Surg., 1971, *102*, (4), 363—372.
13. BRANDT, E. D., LEFER, A. M., *Myocardial Depressant Factor in Plasma from Cats in Irreversible Postoligemic Shock*, Proc. Soc. Exp. Biol., 1966, *122*, (2), 200—205.
14. BRANDT, E. D., COWGILL, R., LEFER, A. M., *Further Characterization of a Myocardial Depressant Factor Present in Haemorrhagic Shock*, J. Trauma, 1969, *9*, (2), 216—223.
15. BRANDT, B., ARMSTRONG, R. P., VETTO, R. M., *Vasodepressor Factor in Declamp Shock Production*, Surg., 1970, *67*, (4), 650—653.
16. BRÎNZEU, P., *Tulburările microcirculaţiei în şoc*, Editura Medicală, Bucureşti, 1971.
17. BROIDO, P. W., BUTCHER, H. R., MAYER, C. A., *The Expansion of the Volume Distribution of Extracellular Ions during Haemorrhagic Hypotension and its Possible Relationship to Change in the Physical-Chemical Properties of Extravascular-Extracellular Tissue*, Arch. Surg., 1966, 93, (4), 556—561.
18. BUCHERU, D., SĂNDULESCU, D., BĂLAN, A., SÎRBULESCU, I., *Embolia grăsoasă posttraumatică*, Chirurgia, 1970, XIX, (2), 129—134.

Scanned with OKEN Scanner

19. BURTON, A. C., *Physiology and Biophysics of the Circulation*, Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1965.
20. CAILAR, J., *L'enzyme et le choc*, Jrn. Méd. Mont., 1969, *4*, (5), 206—211.
21. CAMPION, D. S., LYNCH, L. J., RECTOR, Jr., F. C., *Effect of Transmembrane Potential*, Surg., 1969, *66*, (6), 1051—1059.
22. CAREY, J. S., SCHORSCHMIDT, B. F., CULLIFORD, A. T., *Haemodynamic Effectiveness of Colloid and Electrolyte Solutions for Replacement of Simulated Operative Blood Loss*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *131*, (4), 679—686.
23. CLOUTIER, C .T., LOWERY, B. D., STRICKLAND, T. G., CAREY, L. C., *Fat Embolism in Vietnam Battle Casualties in Haemorrhagic Shock*, Milit. Med., 1970, *135*, (5), 369—373.
24. DAVIES, J. W. L., LILJEDHAL, S. O., REIZENSTEIN, P., *Fibrinogen Metabolism-Following Injury and its Surgical Treatment*, Injury, 1970, *1*, (3), 178—185.
25. DINBAR, A., DECIO, M. R., FONKALSRUD, E. W., *Effects of Hepatic Ischemia on Coagulation in Primates. Application to Liver Transplantation*, Surg., 1970, *68*, (1), 269—276.
26. ECCLES, J. C., *The Physiology of Nerve Cells*, The John Hopkins Press, Baltimore, 1957.
27. EIGLER, F. W., KRISTEN, H., STOCK, W., HÖFER, J., *Der Proteinaseinhibitor Trasylol als therapeutisches Prinzip beim Tourniquet-Syndrom*, Bul. Soc. Int. Chir., 1970, XXIX, (4), 197—203.
28. FLEISCHER, V., FRÖHLICH, E., *L'eau et les électrolytes dans l'organisme*, Masson, Paris, 1965.
29. GELIN, L. E., *Intravascular Aggregation and Capillary Flow*, Acta Chir. Scand., 1957, *113*, (4), 463—470.
30. GELIN, L. E., ZEDERFELD, B., *Experimental Evidence of the Significance of Disturbances in the Flow Properties of Blood*, Acta Chir. Scand., 1971, *122*, (4), 336—347.
31. GELIN, L. E., *Ciba Symposium Shock*, Stockholm, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.
32. GRÖNWALL, A., *Dextran and its Use in Colloidal Infusion Solution*, Almquist and Wiksell, Uppsala, 1957.
33. GRUBER, U. F., ALLGÖWER, M., *Infusion Therapy in Surgery*, Triangle, 1968, *8*, (7), 273—283.
34. GUTELIUS, J. R., SHIZGAL, H. M., LOPEZ, G., *The Effect of Trauma on Extracellular Water Volume*, Arch. Surg., 1968, *97*, (2), 206—215.
35. HARDAWAY, R. M., *Syndromes of Disseminated Intravascular Coagulation with Special Reference to Shock and Haemorrhage*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1966.
36. HARDAWAY, R. M., *The Significance of Coagulative and Thrombotic Changes after Injury*, J. Trauma, 1970, *10*, (4), 354—357.
37. HARDERS, H., *Advances in Microcirculation*, vol. 3, Karger Edit., Bâle-New York, 1970.
38. HERMAN, C. M., RODKEY, F. L., VALERI, C. R., FORTIER, N. L., *Changes in the Oxyhemoglobin Dissociation Curve and Peripheral Blood after Acute Red Cell Mass Depletion and Subsequent Red Cell Mass Restoration in Baboons*, Ann. Surg., 1971, *174*, (5), 734—743.
39. HOAK, J. C., SPECTOR, A. A., FRY, G. L., WARNER, E. D., *Effect of Free Fatty Acids on ADP-induced Platelet Aggregation*, Nature, 1970, *228*, (5278), 1330—1332.
40. HUAMAN, A., NICE, W., *Fat Embolism Syndrome : Premortem Diagnosis by Cryostat Frozen Sections*, Bull. Amer. Coll. Chest Phy., 1970, *9*, (2), 20.
41. IONESCU, TÎRGOVIȘTE, C., *Chininele plasmatice*, Viața Medicală, 1970, XXII, (3), 103—108.
42. ISHIZU, H., *Relationship between Anaphylactic Shock and Fibrinolysis*, Jap. J. Leg. Med., 1969, 23, (3), 218—229.
43. JAMES, N. J., MATSUDA, L., SHOEMAKER, W. C., *Red Cell Equilibration in Liver Tissue during Experimental Shock*, Ann. Surg., 1970, *170*, (1), 109—115.
44. JOSSO, F., *Traitement des syndromes de défibrination*, Rev. Prat., 1968, *18*, (31), 181—184.
45. KATZ, V., SILVERSTEIN, M., KOBOLD, E .E., THAL, A. P., *Trypsin Release, Kinin Production and Shock*, Arch. Surg., 1964, *89*, (3), 322—330.
46. KING, E. G., WEILY, H. S., GENTON, E., ASHBAUCH, D. G., *Consumption Coagulopathy in the Canine Oleic Acid Model of Fat Embolism*, Surg., 1971, *69* (4), 533—541.
47. KING, E. G., NAKANE, P. K., ASHBAUCH, D. G., *The Canine Oleic Acid Model of Fibrin Localization in*

Scanned with OKEN Scanner

buch der exerimentellen Pharmakologie, Band XXVII), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971.

73. McEWAN, A. J., McLEDINGHAM, A. I., *Total Blood-flow and Tissue Anoxia in Apparently Ischaemic Feet*, Brit. J. Surg., 1970, 57, (11), 850.
74. McKAY, D. G., *Disseminated Intravascular Coagulation*, Harper and Row, New York, 1965.
75. McNAMARA, J. J., MOLOT, M. D., STREMPLE, J. F., *Screen Filtration Pressure in Combat Casualties*, Ann. Surg., 1970, *172*, (3), 334—341.
76. MEHRISHI, J. N., *Phosphate Groups (Receptors ?) on the Surface of Human Blood Platelets*, Nature, 1970, *226*, (5244), 452—453.
77. MEZICK, J. A., SETTLEMIRE, C. T., BRIERLEY, G. P., BAREFIELD, K. P., JENSEN, W. N., CORNWELL, D. G., *Erythrocyte Membrane Interaction with Menadione and the Mechanism of Menadione-induced Hemolysis*, Biochim. Biophys. Acta, 1970, *219*, (2), 361—371.
78. MILLER, L. D., OSKI, F. A., DIACO, J. F., DAVIDSON, D., MARIA DELIVORIA PAPADOPOULOS, *The Affinity of Hemoglobin for Oxygen : Its Control and in vivo Significance*, Surg., 1970, *68*, (2), 187—195.
79. MILLER, R. D., ROBBINS, T. O., TONG, M. J., BARTON, S. L., *Coagulation Defects. Associated with Massive Blood Transfusions*, Ann. Surg., 1971, *174*, (5), 794—801.
80. MOORE, D .F., *Body Composition and its Measurement 'in vivo'*, Brit., Surg., 1967, *54*, Lister, Centenary Number, 431—435.
81. MURER, R. H., HOLME, R. A., *Study of the Release of Calcium from Human Blood Platelets and its Inhibition by Metabolic Inhibitors, N-ethyl-Maleimide and Aspirin*, Biochim. Biophys. Acta, 1970, 222, (1), 197—205.
82. NAHAS, G. G., CAVERT, H. M., *Cardiac Depressant Effect of CO_2 and its Reversal*, Amer. Physiol., 1957, *190*, (5), 483—490.
83. OSTEEN, R. T., KLEBANOFF, G., *Early Plasma Protein Recovery after Total Volume Plasmapheresis in Baboons*, Surg., 1971, 69, (2), 276—283.
84. PANAITESCU, GH., OLTEANU, D., *Apa și electroliții*, Editura Medicală, București, 1969.
85. PAPADOPOL, S., *Tulburările de hemodinamică*, Editura Medicală, București, 1971.
86. PĂUN, L., *Sindromul de coagulare diseminată intravasculară*, Viața medicală, 1969, XVI, (8), 505—512.
87. PLOUVIER, S. R., MOINE, M., LATOUR, J., *Libération par choc hypotonique des facteurs plaquettaires procoagulants. Intérêt en thrombélastrographie*, Agressol., 1969, *10*, (1), 33—43.
88. PLOUVIER, S. R., MOINE, M., LATOUR, R., *Effect activateur de charge électrique sur les tests de coagulabilité globale du sang*, Agressol., 1969, *10*, (4), 309—316.
89. POOLE, J. C. F., *The Pathogenesis of Venous Thrombosis*, Brit. J. Surg., 1967, *54*, Lister Centenary Number, 463—466.
90. PROCTOR, H. J., OARJER, J. G., JOHNSON, G. Jr., *Alterations in Erythrocyte 2,3-Diphosphoglycerate in Postoperativ Patients*, Ann, Surg., 1971, *173*, (3), 357—362.
91. PULLMAN, B., WEISSBLUTH, M., *Molecular Biophysics*, Acad. Press New York, London, 1965.
92. RABY, C., *Les bases physiologique et physiopathologique d'une thèrapeutique anticoagulante rationnelle*, Maroc Méd., 1970, *533*, (1), 129—145.
93. RANGEL, D. M., DINABAR, A., STEVENS, G. H., BYFIELD, J. E., *Cross Transfusion of Effluent Blood from Ischemic Liver and Intestines*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *130*, (6), 1015—1024.
94. RASHEVSKY, N., *Mathematical Biophysics. Physico-Mathematical Foundation of Biology*, Dover Publications Inc., New York, 1960.
95. REED, P. W., *Glutathione and the Hexose Monophosphate Shunt in Phagocytizing and Hydrogen Peroxide-treated Rat Leukoctyes*, Biochim. Biophys. Acta, 1970, 222, (1), 53—64.
96. REICH, T., DIEROLF, B. M., REYNALDS, B. M., *Plasma Cathepsin-like Acid Proteinase Activity during Haemorrhagic Shock*, J. Surg. Res., 1965, 5, (1), 116—121.
97. ROSATO, F. E., MILLER, L. D., HEBEL, M., *A biochemical Definition of Blood Viscosity ; its Possible Significance in the Pathophysiology of Shock*, Ann. Surg., 1968, *167*, (1), 60—66.
98. ROSOFF, C. B., SALZMAN, E. W., GUREWICH, V., *Reduction of Platelet*

8
METABOLISMUL

„Există un grup de organe a căror funcțiune esențială este transformarea energiei potențiale în energie cinetică; acest sistem multivisceral generator de energie cinetică includde neuronii, tiroida, suprarenalele, mușchii și ficatul"

GEORGE W. CRILE, 1914

8.1 Priorități metabolice în stările de șoc
8.2 Funcția energogenetică
8.2.1 Tipologia metabolică celulară
8.2.2 Ciclul oxigenului și al bioxidului de carbon
8.2.3 Ciclul protonilor. Acidoze și bazeoze
8.2.4 Sistemele redox și adenilații
8.2.5 Electroliții
8.2.6 Vitaminele și enzimele
8.3 Liniile metabolice
8.3.1 Combustibilii organici
8.3.2 Carcasa musculară
8.3.3 Hepatocitul și glicostatul
8.3.4 Adipocitul și lipostatul
8.3.5 Funcțiile azotate
8.3.6 Metabolismul *L*-tirozinei
8.3.7 Reglajul catenelor enzimatice
Bibliografie selectivă

8.1 PRIORITĂȚI METABOLICE ÎN STĂRILE DE ȘOC

Starea de șoc provoacă în organismul uman poate cea mai intensă perturbație metabolică. În diferitele viscere alterările metabolice nu se produc în același timp, deoarece nici suferința lor hipoxică regională nu este egală; în ansamblul organismului însă, deși *succesivă*, suferința metabolică este *progresivă și sumativă*.

Suferința hipoxică are intensități variabile chiar în teritorii diferite ale aceluiași viscer. Dacă se determină parametrii echilibrului acido-bazic în efluxul venos al diverselor organe, în etape dinamice de șoc, se găsesc diferențe semnificative [6]. Evenimentele se petrec ca și cum spațiul activ al macrosistemului ar fi străbătut de adevărate *unde metabolice*.

Restructurările metabolice sînt comandate de deficitul periferic de oxigen și dirijate prin mesagerii hormonali; de aceea mulți cercetători le consideră în exclusivitate secundare falimentului reodinamic din sectorul microcirculației. Cu toate acestea, sînt numeroase argumente care arată că evenimentele metabolice ale stărilor de șoc nu sînt întru totul vasale perfuziei; în realitate, metabolismul celular se re-

Scanned with OKEN Scanner

structurează, după legităţi proprii, în diversele etape ale stării de şoc, îmbrăcînd caractere specifice, care, de fapt, determină însăşi stadializarea. Deşi încă imprecis, chiar marele hotar dintre reversibilitate şi ireversibilitate poate fi mai profund înţeles la nivelul reţelei metabolice *(Schloerb, Shires).*

Cu toate că insuficienta aprovizionare cu oxigen a celulelor este un real *primum movens,* mesagerii chimici şi toxinele bacteriene au o inserţie celulară directă, iar catenele enzimatice execută, *independent de aportul gazos,* o readaptare pe principiile reglajului metabolic autonom [7]. Prin provocarea, la loturi experimentale diferite, de hipotensiuni hemoragice (pînă la aceleaşi valori ale *PA)* s-a găsit un consum crescut de adenilaţi şi acumulare de lactat numai în cazul hipotensiunilor hemoragice [61]. Este o dovadă a inserţiei directe a catecolaminelor revărsate în şocul hemoragic pe reţeaua enzimatică intracelulară. De asemenea, în şocul bacterian lactacidemia este mult mai mare decît dacă s-ar datora numai hipoxiei [62]. În realitate, are loc un blocaj metabolic direct al glicolizei aerobe, datorat toxinelor bacteriene sau/şi produşilor lor de degradare *(Guenter).*

Valorile triadei pH_a, P_aO_2 şi P_aCO_2 formează un *index gazos,* iar triada concentraţiilor de lactat, fosfat anorganic şi α-aminoacizi plasmatici constituie un *index biochimic* al stării de şoc. În clinica umană s-a constatat că în şocurile bacteriene şi hemoragice modificările *indexului biochimic* au precedat în medie cu 50 de minute modificările hemodinamice (exprimate prin valori ale pulsului, *PA* şi *PVC).* (La autoanalizator cei trei *markeri* prognostici ai indexului biochimic se pot determina în numai 15 minute) [67]. Şi valorile *indexului gazos* preced semnele clinice hemodinamice, dar mai tardiv decît modificările *indexului biochimic (Kinney, Polonovski, Schumer).*

Metabolismul energetic este reflectat şi în parametrul global al temperaturii. Scăderea temperaturii sintetizează reducerea metabolismului energetic total. Temperaturile în diferite viscere se comportă inegal. În şocul prin garou, de exemplu, temperatura în ficatul şi creierul şoarecilor a scăzut rapid înainte de reducerea fluxului sanguin [20]). Aşadar, inhibiţia oxidării carbohidraţilor debutează înaintea scăderii perfuziei. De aceea temperatura reflectă fidel complexul funcţional energogen al macrosistemului, corelîndu-se cu intensitatea şocului şi mortalitatea.

Caracteristica metabolică a stărilor de şoc este un hipercatabolism global, a cărui intensitate şi durată depind de severitatea leziunii iniţiale (cîteva luni în arsuri, cîteva săptămîni după ulcerul perforat etc.).

De la fluctuaţia zilnică de ±1% a greutăţii corporale a adultului normal, o intervenţie chirurgicală majoră determină o scădere cu 2-5%, iar traumatismele şi infecţiile peste 10%. Metabolismul de repaus este crescut cu 10-25% de o fractură diafizară unică, cu 30-60% de o arsură medie şi cu 40-100% de o peritonită [56].

8.2 FUNCŢIA ENERGOGENETICĂ

Fiind rezultatul unui conflict energetic al organismului uman cu factori ai mediului ambiant, starea de şoc solicită *funcţia generală ener-*

Scanned with OKEN Scanner

gogenă, al cărei substrat este metabolic. Aparatul energogen al macrosistemului cuprinde mecanismele de aport celular al oxigenului și al combustibilului organic, catenele enzimatice oxidoreducătoare, precum și mecanismele de utilizare a energiei produse.

În *cloroplastul* celulei vegetale o porfirină cu sistem redox magnezian „respiră" gaz carbonic, pe care îl „împachetează" în carbohidrați după reacția :

$$6CO_2 + 6H_2O + \underset{\text{energie liberă solară}}{688{,}5\ \text{Kcal}} = C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2. \quad (1)$$

În *mitocondria* celulei animale un lanț porfirinic, ce are ca sistem redox atomi de fier, respiră nu CO_2 ci oxigen. Reacția (1) se inversează și oferă peste 40% din tezaurul energiei ascuns în substratul organic al carbohidraților.

Oxigenul, indispensabil funcționării celulei umane, este marele captor al electronilor circulanți pe banda citocromilor intramitocondriali ; unindu-se în final cu cîte o pereche de protoni, produce zilnic circa 300 ml apă, pentru un organism uman cu greutate corporală medie. În acest mod sînt descărcați protonii substanțelor organice combustionale, oxidarea biologică (respirația celulară) fiind de fapt o neîntreruptă *dehidrogenare*.

În lipsa oxigenului celulele organismului uman rezistă foarte puțin, încercînd să-și procure energie prin *fermentație*. Sistemul fermentativ, filogenetic mai vechi, este localizat în *citosol* ; el oferă energie puțină și pe timp limitat, deoarece încarcă celula cu protoni, care se acumulează așteptînd unirea lor obligatorie cu oxigenul. Toate celulele umane sînt dotate cu catenă enzimatică fermentativă, dar nu toate sînt echipate și cu sistemele mitocondriale ale oxidației biologice.

8.2.1 TIPOLOGIA METABOLICĂ CELULARĂ

După echipamentul enzimatic de care dispun, celulele au fost clasate de *Laborit* [29, 30] în următoarele *tipuri metabolice :*

(i) *tipul metabolic celular A*, filogenetic cel mai vechi, presupune prezența ciclurilor *EM* și *COD* în absența ciclurilor intramitocondriale. Celulele cu acest tipaj enzimatic sînt rezistente la hipoxie și execută funcții fundamentale în economia organismului (hemostază, fagocitoză, hormonogeneză etc.), avînd predilecție spre reducții și sinteze ;

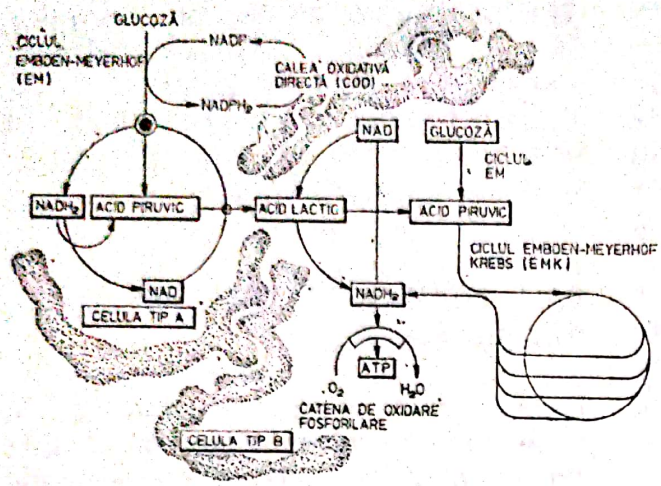
(ii) *tipul metabolic celular B*, bogat în mitocondrii, execută oxidarea fosforilantă prin ciclurile complete *EMK* și *COF*. Acestor celule, sensibile la hipoxie le revine rolul esențial de a produce energie (cu randament superior proceselor fermentative) ;

(iii) *tipul metabolic celular C* este reprezentat de celule echilibrate, posedînd aproape toate căile metabolice.

Deșeurile metabolice ale celulelor de tip *A* sînt arse mai departe în mitocondriile structurilor *B*, realizîndu-se veritabile asocieri funcționale bioenergetice — nevroglie-neuron, țesut nodal-țesut miocardic contractil, celulă *Kupffer*-hepatocit etc. (vezi 9.3.1 și fig. 8.1).

În lipsa oxigenului, celulele de tip *B*, care nu mai pot arde nici

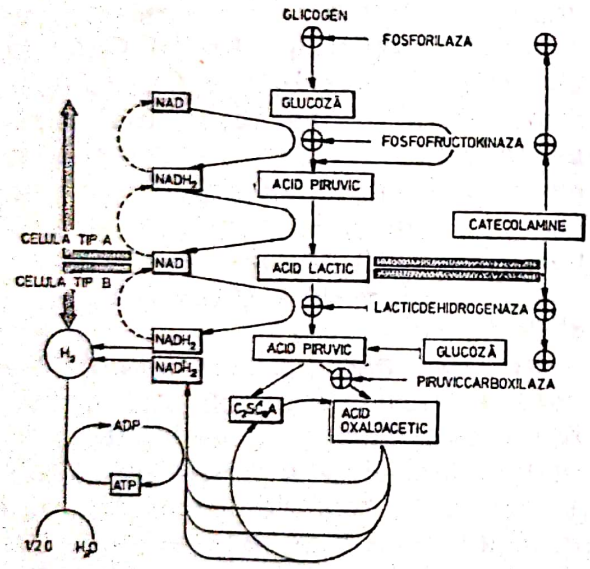
Scanned with OKEN Scanner



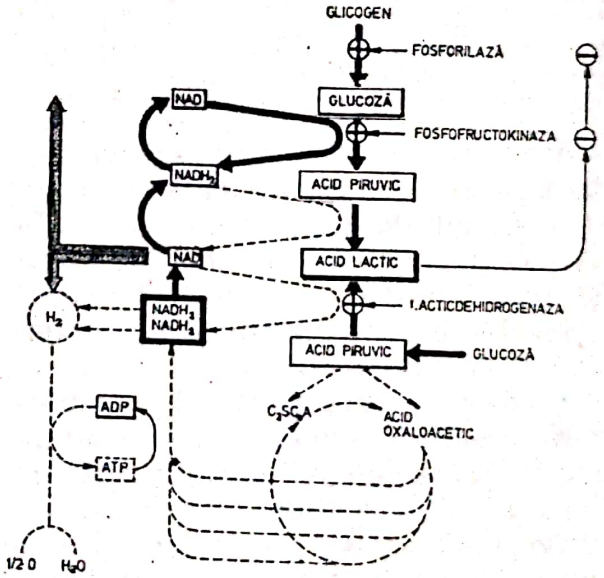
a)

Fig. 8.1 :

a — modalitate normală de cuplaj metabolic între celulele de tip *A* şi *B* ; acidul lactic produs de celulele de tip *A* este ars în celulele de tip *B*, care posedă şi ciclul *Krebs* şi catenă de oxidare-fosforilare ; *b* — iniţial, catecolaminele stimulează catabolismul energogen total al carboxidraţilor ; *c* — hipoxia blochează *COF*, iar acumularea de $NADH_2$ stopează ciclul *Krebs* ; acidul lactic acumulat va inhiba enzimele energogenetice în ambele tipuri celulare.



b)



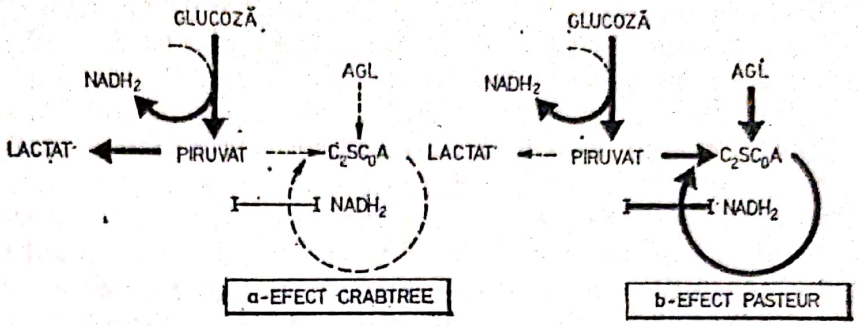
c)

acetatul activ *(C_2SC_oA)* propriu (nu mai pot respira), se încarcă în aceeaşi măsură şi cu deşeurile celulelor *A*. În acest fel acumulează mari cantităţi de acid lactic care vor inhiba şi fermentaţia în toate cele trei tipuri celulare. Sistarea glicolizei în cele trei tipuri celulare, cu acumulare excesivă de protoni, are consecinţele reodinamice şi tisulare cunoscute : *sludge*, edem nevroglic, edem şi depolarizarea intimacitului (urmate de coagulare), blocaj al *SRE*, coroziune a sacilor lizozomiali, eliberare de hidrolaze etc.

Între fermentaţie şi respiraţie există un fundamental balans metabolic realizat prin retroreacţie negativă : exacerbarea respiraţiei inhibă fermentaţia (efectul *Pasteur)*, iar hiperfermentaţia inhibă respiraţia (efectul *Crabtree)* [52].

În stările de şoc hipoxia forţează exercitarea efectului *Crabtree*, de-

Fig. 8.2 :
a — domină fermentația ;
b — domină respirația.



oarece în absența oxigenului fermentația este singura posibilitate de efort energetic celular (fig. 8.2).

8.2.2 CICLUL OXIGENULUI ȘI AL BIOXIDULUI DE CARBON

În repaus consumul total de oxigen pe minut este de 300 ml, la un organism uman obișnuit. În realitate, prin cei 90 m^2 ai suprafeței alveolocapilare difuzează între 1 200 și 3 600 ml oxigen/minut, în condițiile unui spațiu mort fiziologic de 25% și a unui raport ventilație/perfuzie de 0,8, asigurîndu-se astfel o mare marjă de securitate [9]. Cu toată această excesivă asigurare a aprovizionării țesuturilor cu oxigen, în stările de șoc *deficitul intracelular de oxigen* este o verigă patogenică esențială [9, 15, 76, 78]. În drumul său de la alveolă la mitocondrie oxigenului îi sînt ridicate numeroase obstacole funcționale și morfologice (fig. 8.3). Perturbațiile traversării hotarului alveolocapilar sînt prezentate în cap. 10.4.

S-a constatat însă că reducerile importante ale $P_a O_2$ nu sînt prin ele însele generatoare de suferință periferică celulară. La scăderi prelungite în timp ale $P_a O_2$ cu 75%, *DC* a scăzut cu numai 30%, iar rezistența periferică a crescut cu 35% [26, 38, 39]. *Se pare că în șoc eliberarea și recepția periferică a oxigenului sînt tulburate imediat și, după aceea, și transportul sanguin.*

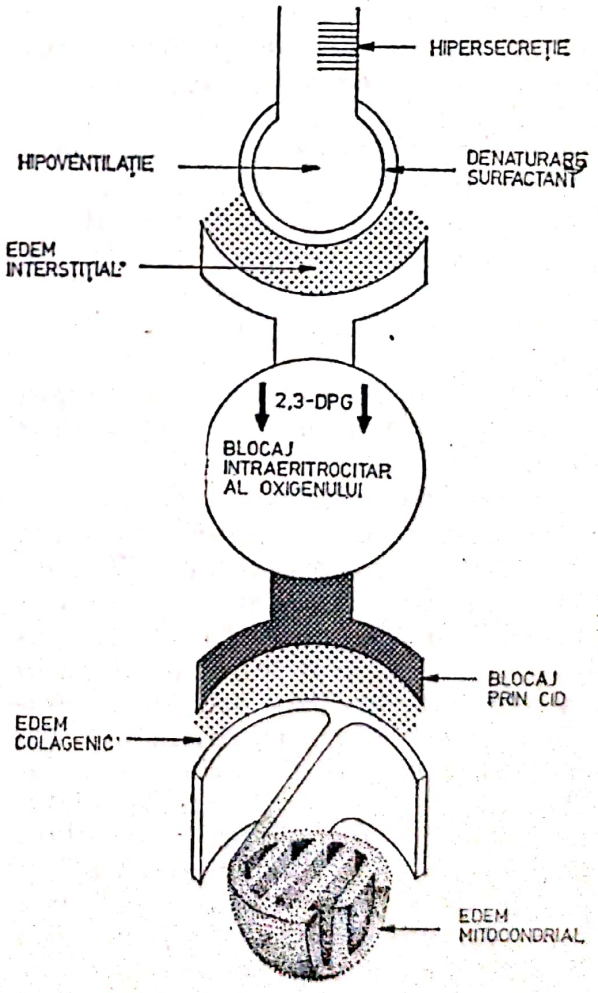


Fig. 8.3. Obstacole morfologice și funcționale ale fluxului alveolomitocondrial al oxigenului.

De fapt în stările de şoc eritrocitul dovedeşte o nepotrivită reţinere în eliberarea oxigenului la ţesuturi. În plus, marele sechestru fluidic interstiţial şi blocajul microcirculaţiei împiedică extracţia celulară a oxigenului, efectele *Bohr* şi *Haldane* devenind inoperante (vezi 5 şi 6). În aceste condiţii tensiunile obişnuite ale oxigenului arterial nu mai sînt suficiente pentru aprovizionarea tisulară. De aceea numai oxigenoterapia hiperbară ca şi administrarea intravasculară de peroxizi s-au dovedit capabile să crească tensiunea oxigenului în ţesuturi (măsurată cu electrozi polarografici) [1].

Dacă în mod normal ţesuturile extrag 25% din oxigenul adus de eritrocit la periferie, în prima etapă a şocului se reuşeşte o pasageră extracţie de 60% (şi chiar mai mult). Dar mecanismele tisulare ale extracţiei oxigenului cedează foarte repede, deoarece în special blocajul intraeritrocitar amintit scade oferta (vezi 7.2.1).

Hipoxia intracelulară devine rapid stimulul major al restructurărilor catenelor enzimatice.

Paralel cu deficitul de O_2 are loc şi acumularea gazului carbonic. Tensiunea intracelulară a CO_2 este un regulator important al metabolismului hidrocarbonat; cînd concentraţia intracelulară a gazului carbonic creşte este stimulată neoglucogeneza din glicerol în hepatocit [36]. Bioxidul de carbon este folosit şi în sinteza oxaloacetatului din piruvat (prin veriga malatului), avînd astfel un rol stimulant al ciclului *EMK*. Dar efectele metabolice pozitive ale gazului carbonic sînt repede depăşite de inconvenientele produse prin acumularea sa excesivă, care modifică *p*H-ul intracelular.

Dacă valoarea normală a $P_a CO_2$, de 40 mm Hg, este depăşită numai cu 2 mm Hg, ritmul şi profunzimea respiraţiei se dublează, pentru a se elimina periculosul exces de gaz carbonic. La $P_a CO_2$ de 60-80 mm Hg ventilaţia ajunge la 60 litri/minut; de la aceste valori ale presiunii gazul carbonic îşi începe acţiunea sa narcotică asupra neuronilor corticali (creşterile iniţiale ale $P_a CO_2$ sînt resimţite numai la nivelul centrilor respiratori bulbopontini).

Variaţiile în plus sau în minus ale presiunilor gazelor respiratorii conduc la situaţiile fiziopatologice, cu traducere clinică separată sau asociată, din tabelul 8.1.

Aproape întotdeauna aceste situaţii sînt mixte. Hipoxia se evaluează prin saturaţia arterială a oxihemoglobinei; ea începe, de fapt, la o saturaţie de 94% şi devine severă la 50-40%. Se consideră că scăderea bruscă a tensiunii oxigenului sub 50 mm Hg şi creşterea tensiunii gazului carbonic peste 50 mm Hg (în artere) declanşează starea de hipoxie-hipercarbie acută [15].

Sindromul mixt de *hipoxie-hipercarbie* este întîlnit constant în stările de şoc: bolnavul este conştient, dispneic, cu facies gri-cianozat, tegumentele reci şi umede, iar polipneea poate adeseori depăşi 20 l/minut. Compensarea ventilatorie nu este suficientă pentru a contracara acidoza tisulară [11]. În sîngele arterial gazul carbonic este scăzut, dar scad şi bicarbonaţii plasmatici, deoarece în stările de şoc nici compensarea renală nu este eficientă. În sîngele venos oxigenul are valori scăzute, iar gazul carbonic, valori crescute. De la *p*H=7,25 este posibilă apariţia respiraţiei acidotice *Kussmaul*.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 8.1 CÎTEVA TRĂSĂTURI CLINICE ALE DEZECHILIBRELOR CONCENTRAȚIILOR GAZELOR RESPIRATORII SANGUINE

Hipercarbie	Hipocarbie	Hipoxie	Hiperoxie
Hiperpnee	Hipoventilație	Tahipnee	Variabil
PA ↑	PA ↓	PA ↑ apoi ↓	PA ↓↓
Somnolență → comă → stop cardiac	Tetanie → comă → fibrilație ventriculară	Convulsii → comă → fibrilație ventriculară	Convulsii → comă → stop cardiac
Tegumente roșii, calde	Tegumente albe-roze, reci	Cianoză	Paliditate
Transpirații, hipersecreție	Tegumente uscate	Transpirații	Variabil
Urină acidă	Poliurie alcalină	—	—
Acidoză ventilatorie	Alcaloză ventilatorie	Induce acidoză metabolică	
Hiperhidratare celulară			Citotoxicitate

Pentru a spăla funcțiile acide tisulare, nimic nu poate ajuta mai mult în aceste condiții decît îmbunătățirea perfuziei în microcirculație.

Adesea, la șocați insuficiența respiratorie acută severă se instalează de la început. În asemenea cazuri tratamentul trebuie să rezolve rapid această supraurgență, deoarece, după cunoscuta afirmație a lui *Mundeleer* „un astfel de bolnav nu are timp de așteptat; partida dintre viață și moarte se joacă în cîteva minute". Iar în această partidă rolul plămînului este principal (vezi 10.4).

8.2.3 CICLUL PROTONILOR. ACIDOZE ȘI BAZEOZE

Primele elemente în legătură cu echilibrul acidobazic au fost furnizate de determinarea scăderii $NaHCO_3$ în fecalele holericilor (*O'Shaughnessy*, 1830). A urmat perioada lucrărilor lui *Henderson* (1909) și apoi ale lui *Van Slyke* (1936). În etapa actuală este cunoscut *p*H-ul fiecărui organit intracelular [18, 44, 79].

Echilibrul acidobazic depinde de concentrația protonilor. Stărilor de șoc le este caracteristică acumularea de protoni, șocul desfășurîndu-se într-o atmosferă bogată în protoni și săracă în electroni *(protonoree cu electronoragie)*. În stările de șoc această protonoree, exprimată prin scăderea valorilor simbolului echilibrului acidobazic (*p*H-ului), se traduce și în echilibrul redox (*r*H) printr-un deficit de donori de electroni *(substanțe reducătoare)*, al căror rol terapeutic este binecunoscut. În șoc pot fi întîlnite toate tipurile de dezechilibre acidobazice (acidoze la *p*H sub 7,35 și bazeoze la *p*H peste 7,55). Caracteristică este însă acidoza metabolică greu reductibilă, deoarece sistemele compensatorii sînt și ele grav afectate (fig. 8.4).

Sursele acumulării de protoni în stările de șoc sînt variate. Arderile

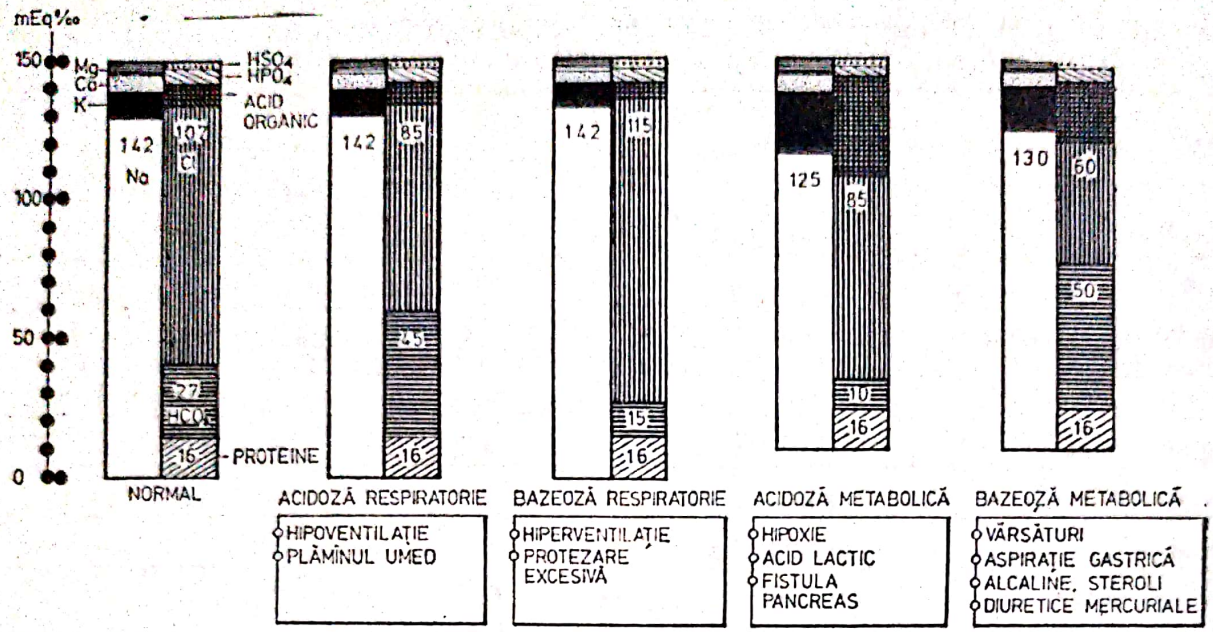


Fig. 8.4. **Ionogramele sanguine pentru cîteva tipuri de dezechilibrare acidobazică** (se remarcă scăderea globală a electrolitemiei în dezechilibrele ionice metabolice).

celulare intense produc acizi nevolatili organici sau minerali (catabolismul aminoacizilor sulfuraţi generează acid sulfuric; fosfoproteinele şi nucleoproteinele eliberează acid fosforic şi acid uric; lipidele dau *AGL*; carbohidraţii produc acid lactic şi piruvic). Deşi acid organic, acidul lactic este destul de „tare"; la 26°C are *p*H-ul egal cu 3,73 [18]. La protonii endogeni se adaugă şi cei exogeni aduşi prin transfuzia masivă de sînge conservat pe soluţie de citrat cu *p*H pînă la 6,20 [14] sau prin intoxicaţii cu etilen şi propilenglicol. Pierderea de baze prin diaree şi fistule digestive postpilorice adînceşte întotdeauna starea de acidoză a organismului şocat.

Prin sensibilitatea şi mobilitatea lui plasmatică, raportul acid carbonic/bicarbonat se impune ca principalul *marker* indirect al circulaţiei protonilor în fluidele organismului uman. Valoarea sa, egală cu

$$\frac{1{,}35\ mEq\ ‰}{27\ mEq\ ‰} = \frac{1}{20}, \qquad (2)$$

trebuie să fie cvasiconstantă, pentru ca *p*H-ul să varieze în limitele sale fiziologice (7,40 ± 0,04) [18, 19, 48, 56].

Metabolismul este marele generator de protoni, iar plămînul şi rinichiul sînt principalii corectori ai *p*H-ului; plămînul modifică concentraţia gazului carbonic, iar rinichiul pe cea a bicarbonatului.

Prezentă în toate stările de şoc, *acidoza metabolică* forţează o hiperventilaţie alveolară corectoare. Rareori însă hiperventilaţia excesivă (şi numai în stadiile iniţiale ale şocului) reuşeşte neutralizarea acidozei (sau chiar instalarea trecătoare a unei bazeoze gazoase). De cele mai multe ori „plămînul umed" din stările de şoc se dovedeşte repede incapabil să corecteze acidoza metabolică, adăugîndu-i şi o agravantă acidoză gazoasă (vezi 10.4).

Rinichiul încearcă iniţial să economisească bicarbonatul, eliminînd protonii într-o urină acidă; acest mecanism, de mare valoare, este

însă sistat dacă *PA* scade în artera renală sub 76-60 mm Hg, or, în stările de şoc, acest sacrificiu renal se produce în mod obişnuit.

Acumularea de protoni din stările de şoc se clasează în grupul mare al *acidozelor metabolice*, care cuprind patru categorii :

- acidoza cetonemică diabetică ;
- acidoza prin pierderi alcaline ;
- acidoza prin retenţie de acizi nevolatili ;
- acidoza prin aport exogen de substanţe acide.

În şoc, toate tipurile de acidoze metabolice menţionate intervin în proporţii diferite.

Specificul acidozei din stările de şoc este însă acumularea *acidului lactic*, cunoscut ca un mare donor de protoni.

Aproape toate liniile metabolice sînt inevitabil dirijate în şoc spre această „înfundătură" (fig. 8.5). Acidul piruvic nu poate face pasul decisiv al metabolismului aerob : trecerea în acetat activ şi intrarea în turnantele ciclului *Krebs*. Dimpotrivă, toţi metaboliţii intramitocondriali (proveniţi eventual şi de la *AGL*) se întorc, pe căi foarte puţin utilizate în condiţii normale (dar *repermeabilizate* în şoc), la acidul lactic.

Între acidul piruvic şi acetatul activ a plasat *Schumer* blocajul „anoxic metabolic" fundamental al şocului [66, 67]. Se consideră că lacticdehidrogenaza cedează şi nu mai efectuează dehidrogenarea acidului lactic, produs în exces de celulele de tip *A*, dar şi de tip *B* şi *C* (vezi 9.3.1).

Acumularea lactatului are însă şi o reală *cauză reodinamică* : fluxul lent în microcirculaţie nu mai spală atmosfera tisulară bogată în protoni. De aceea acidoza şocului a căpătat şi denumirile particulare de : *acidoză de hipoperfuzie, acidoză hipoxică* sau *acidemie lactică stagnantă*

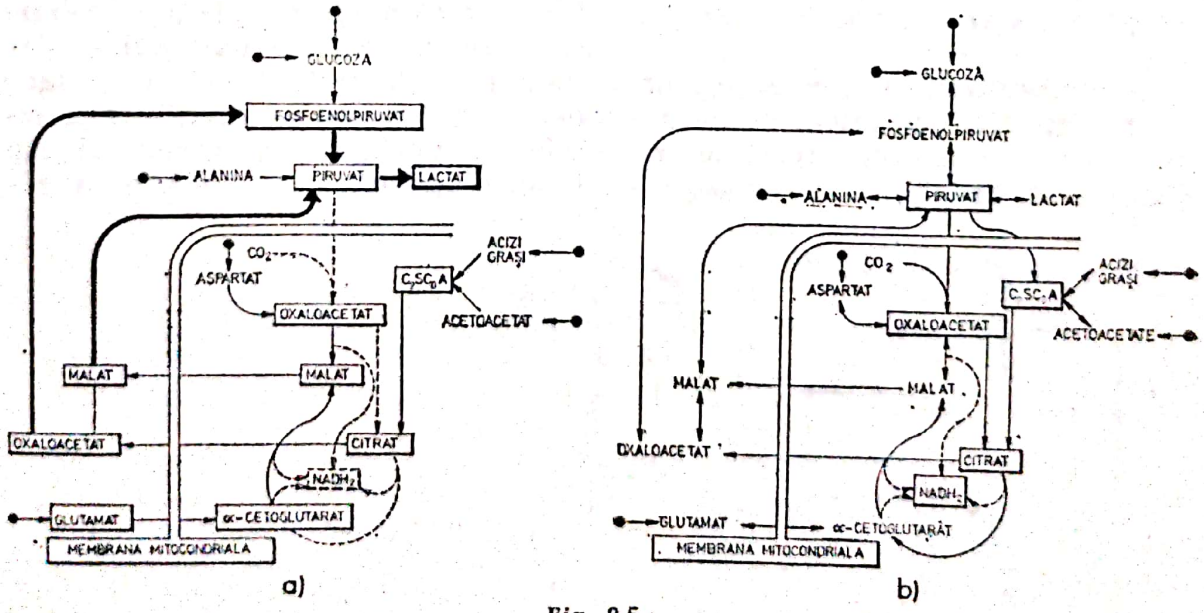


Fig. 8.5 :

a — glucoza, aminoacizii şi acizii graşi intră în turnantele ciclului *Krebs* acumulînd $NADH_2$ care va fi dehidrogenat la catena de oxidare-fosforilare ; *b* — în şoc ciclul *Krebs* este blocat şi toate căile metabolice se inversează spre acumularea de acid lactic.

[42], *hipoxidoză* [28], *acidoză energogenetică de fermentaţie* [6].

În concentraţiile plasmatice iniţiale, moderat crescute, acidul lactic este vasoconstrictor al celulei musculare netede, accentuînd în acest fel deficitul în aprovizionarea celulelor cu oxigen, adică însăşi cauza acumulării sale. În concentraţii mari, care sînt atinse foarte rapid, atmosfera bogată în protoni ce se realizează are efect decuplant al acţiunii catecolaminelor asupra α şi β-receptorilor microcirculaţiei. *Vasoconstricţia iniţială şi vasodilataţia refractară terminală* sînt situaţiile evolutive caracteristice stării de şoc la care variaţia concentraţiei de acid lactic îşi impune efectele. Numai monitorizarea *p*H-ului plasmatic permite corectarea acestor oscilaţii. În primele etape de şoc concentraţiile de lactat şi piruvat cresc paralel ; ulterior concentraţia lactatului creşte excesiv. Ca urmare, raportul lactat/piruvat creşte şi el, *excesul de lactat* corelîndu-se cu severitatea stării de şoc *(Huckabee)*.

Lactacidemia din şoc este un *marker* prognostic de valoare ; în clinica umană creşterea lactatului de la 2,1 la 8,0 mEq‰ scade probabilitatea de supravieţuire de la 90% la 10%. Valorile peste 7-8 mEq‰ lactat sînt întotdeauna critice [48].

Pe lîngă *hiperproducţia tisulară* de lactat, în stadiile tardive de şoc apare şi o *subutilizare hepatică* a acestuia (prin hipoperfuzie), ciclul *Cori* devenind inoperant. Niveluri ridicate de acid lactic pot însă coexista cu o alcaloză metabolică (administrare de alcaline) sau respiratorie (hiperventilaţie).

Dintre consecinţele nefaste ale acidozei trebuie reamintite : deschiderea asimetrică a ecluzei microcirculaţiei, toxicitatea miocardică, hiperhidratarea celulară, declanşarea *sludge*-lui şi *CID*-ului, stoparea enzimelor de sinteză şi a celor de dehidrogenare, precum şi eliberarea hidrolazelor lizozomiale (fig. 8.5). Cu toate acestea, *acidoza nu este periculoasă prin ea însăşi* ; *p*H-ul scăzut este numai o cifră de simbol şi corectarea prin simplă alcalinizare a *p*H-ului sanguin acid nu a influenţat niciodată vindecarea [47]. Desigur că valoarea *p*H-ului trebuie readusă în limitele fiziologice, dar numai înţelegînd că *p*H-ul nu face decît să evidenţieze *indirect* efectele hipoperfuziei, hipoxiei şi ale hiperglicolizei, care trebuie şi ele

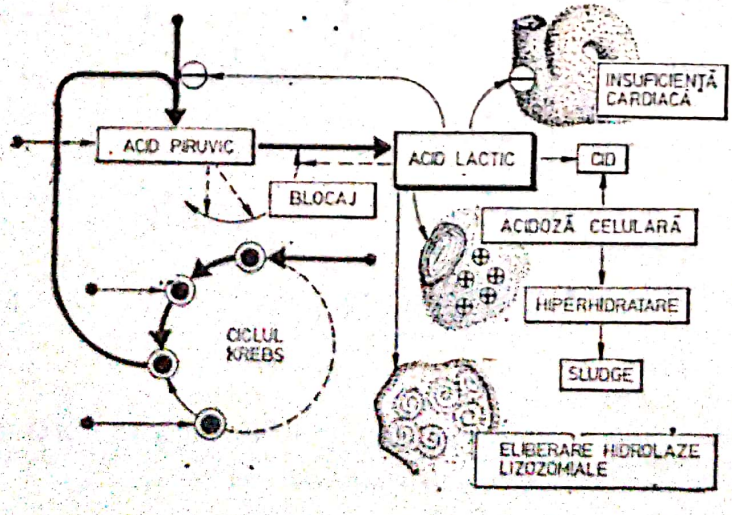


Fig. 8.6. Efectele celulare ale acidozei lactice.

Scanned with OKEN Scanner

corectate. În plus, se știe că administrarea de $NaHCO_3$ nu poate corecta *p*H-ul intracelular; numai *THAM*-ul poate combate acidoza celulară, deși rezultatele nu sînt întotdeauna concludente [64].

Salvarea vieții țesutului depinde de înlăturarea cauzelor acidozei. Deschiderea microcirculației cu spălarea *(washed-out)* atmosferei bogate în protoni, temperarea hiperglicolizei și administrarea de substanțe reducătoare sînt intervențiile cele mai utile [46, 59]. Efectele favorabile ale β-blocantelor în stările de șoc nu au fost explicate atît prin îmbunătățirea fluxului sanguin, cît prin scăderea acidozei lactice ca efect intracelular direct [40]. Se pare că β-receptorii metabolici (stimulați de epinefrină) sînt împiedicați să întrețină hiperglicoliza generatoare de acid lactic [73].

Deoarece acidoza lactică nu este nocivă prin ea însăși, a reînceput să fie folosită soluția *Ringer*-lactat în stările de șoc [16, 69, 79, 81]. În realitate, dacă fluxul hepatic este asigurat, lactatul este un excelent precursor al neoglucogenezei prin repermeabilizarea ciclului *Cori* [65].

Din cele menționate mai sus rezultă că *p*H-ul sistemic este un indicator mult prea grosier al echilibrului acidobazic celular regional. De aceea este importantă dozarea izolată a parametrilor echilibrului acidobazic din pediculii venoși ai viscerelor-cheie în stările de șoc [6]. O astfel de monitorizare venoasă multiviscerală poate evidenția mai bine rolul corector al rinichiului în prima etapă de șoc și îndeosebi rolul ficatului în tamponarea acidității portale, rol păstrat și în stadiile tardive ale șocului (vezi 2.9).

8.2.4 SISTEMELE REDOX ȘI ADENILAȚII

Proteinele și lipidele sînt subordonate catabolismului carbohidraților, deoarece ele trebuie să se insere în noduri strategice pe linia *EM* → *EMK* → *COF* (fig. 8.7).

Ca mecanism global, energogeneza are o cale finală unică strict dependentă de aportul de oxigen.

Obișnuit, atomii de hidrogen încărcați de *NAD* și proveniți din ciclurile *EM* și *EMK* intră în mitocondrie la *catena de oxidare-fosforilare (COF)*, unde, printr-o succesiune de oxidări de-a lungul lanțului *FAD*-citocromi, se eliberează cantități discrete de energie; apoi protonii hidrogenului se întîlnesc cu oxigenul, care a „furat" între timp electronii ultimului citocrom (fig 8.8). În *COF* acționează și un grup numeros de sisteme redox *stagiare*, printre care, mai recent, se numără și serotonina [10] și chinonele [80]. Eliberată discontinuu, energia este captată de *ATP*, cel mai bogat în energie dintre adenilați. Pentru fiecare pereche de hidrogen care străbate *COF* se încarcă 3 *ATP*.

În *COF* se hotărăște eficiența energetică a oxidării biologice. În condițiile unei respirații normale, reacția totală de oxidare a hexozelor este:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 = 6CO_2 + 6H_2O + 38\,(39)\ ATP \qquad (3)$$

Arderea propriu-zisă avînd loc în lanțul citocromilor, reacția energogenă citocromică se scrie astfel:

$$2H^+ + 1/2O_2^{--} \rightarrow H_2O + \text{energie.} \qquad (4)$$

Scanned with OKEN Scanner

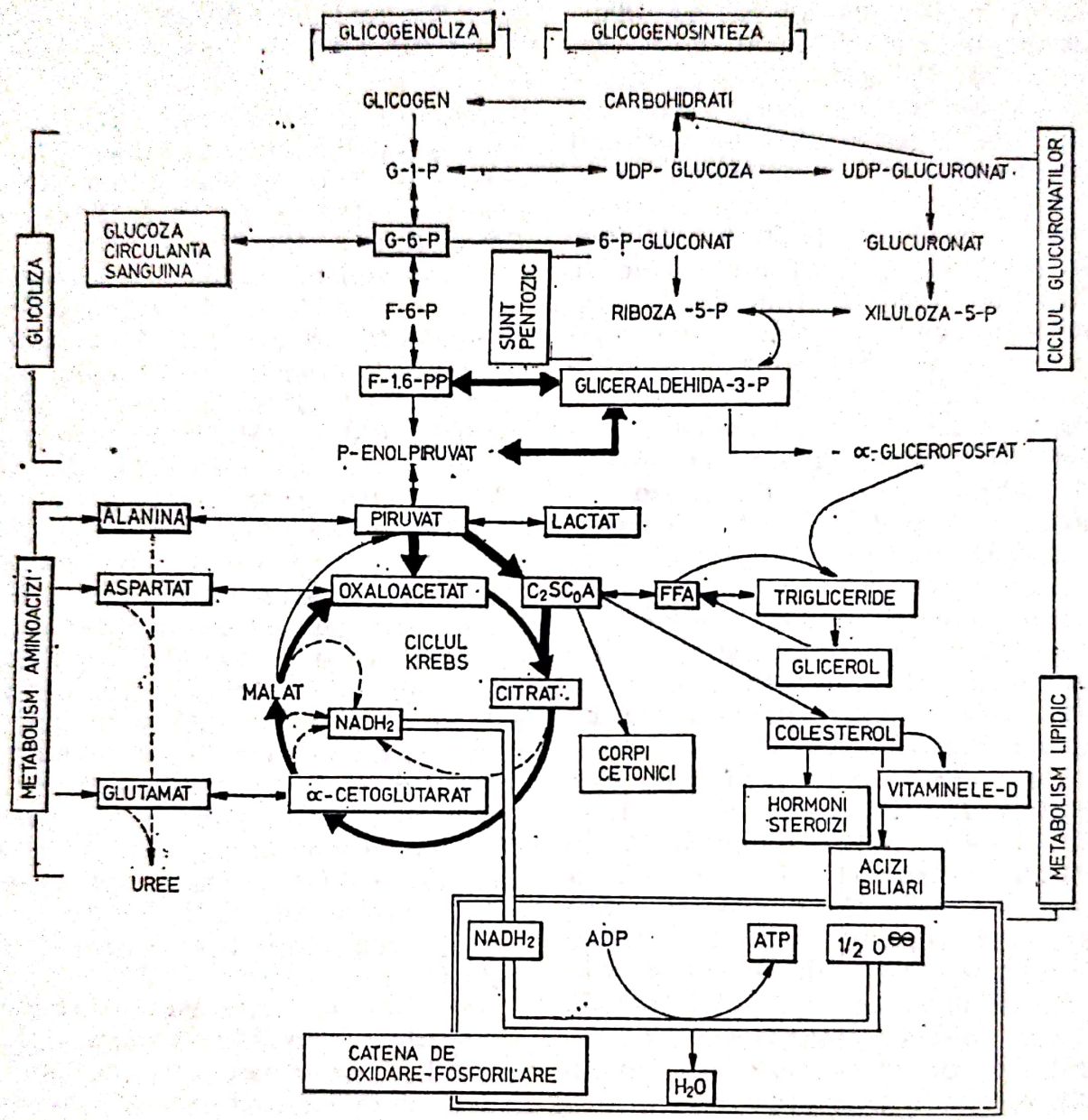


Fig. 8.7. Inserția aminoacizilor și acizilor grași pe catena energogenă a carbohidraților.

Marele dehidrogenator este ciclul *Krebs*, care oferă patru perechi de protoni pentru fiecare mol de acetat activ, conform reacțiilor :

$$C_2SCoA + 3H_2O = HSCoA + 2CO_2 + 4H_2. \quad (5)$$

$$\begin{cases} 8\,H^+ + 4O^{--} = 4H_2O \\ 12\,ADP + 12\,HPO_4^{--} = 12\,ATP. \end{cases} \quad (6)$$

În lipsa oxigenului, energia se obține prin fermentație, conform reacției :

$$C_6H_{12}O_6 = 2C_3H_6O_3 + 2\,ATP. \quad (7)$$

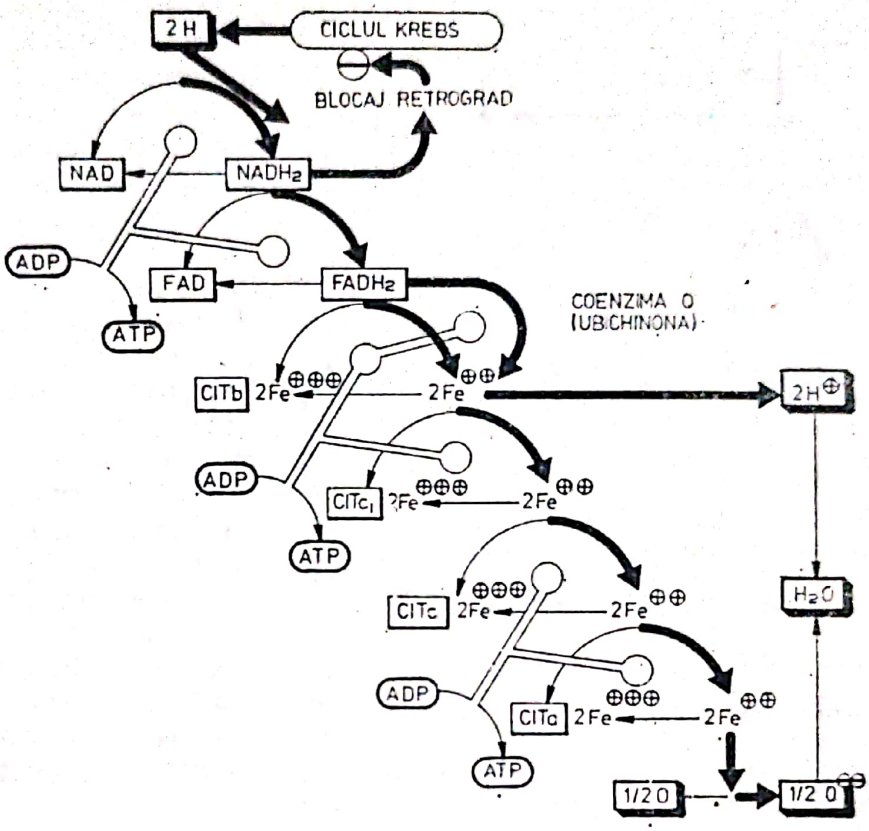


Fig. 8.8. Cele şase trepte clasice admise ale catenei de oxidare-fosforilare. Dacă ultimul acceptor de electroni (oxigenul) lipseşte sînt stopate retrograd toate buclele sistemului şi se acumulează $NADH_2$, cu rol inhibitor pe citratsintază, care blochează ciclul *Krebs*.

Pentru a obţine prin fermentaţie aceeaşi energie ca la arderea totală a hexozelor sînt necesare de 15 ori mai multe molecule de hexoză, iar viteza de reacţie trebuie să fie de asemenea de 15 ori mai mare. Este ceea ce încearcă în şoc *hiperglicoliza accelerată* şi *neoglucogeneza excesivă*. Dar glicoliza anaerobă determină acumularea unor cantităţi uriaşe şi ireductibile de lactat, datorită faptului că este deplasat spre dreapta echilibrul reacţiei :

$$\boxed{Acid\ piruvic + NADH_2 \rightleftharpoons Acid\ lactic + NAD.} \quad (8)$$

Neputîndu-se descărca în *COF* (stopată prin lipsa oxigenului), $NADH_2$, acumulat în cantităţi exagerate, va inhiba *citratsinteza*, închizîndu-se un *feed-back* chimic fundamental între fermentaţie şi respiraţie (vezi 3.8.2 şi fig. 8.9).

În acest fel $NADH_2$ în exces opreşte rotaţiile ciclului *Krebs*, care, de fapt, este şi cel mai mare producător al său. Are loc efectul *Crabtree* (inhibiţia respiraţiei prin fermentaţie), caracteristic celulei de şoc (ca şi celulei canceroase). În final, $NADH_2$ inhibă şi glicoliza, oprind producţia de acid lactic, dar totodată şi ultima resursă energetică celulară [22].

Cu ajutorul metaboliţilor marcaţi radioactiv s-a evidenţiat că în şoc scade activitatea ciclului *EMK* şi se acumulează lactat. De asemenea, s-a constatat că fenoxibenzamina şi cortizonul reactivează ciclul *EMK*, avînd posibile efecte metabolice intrinsece [16].

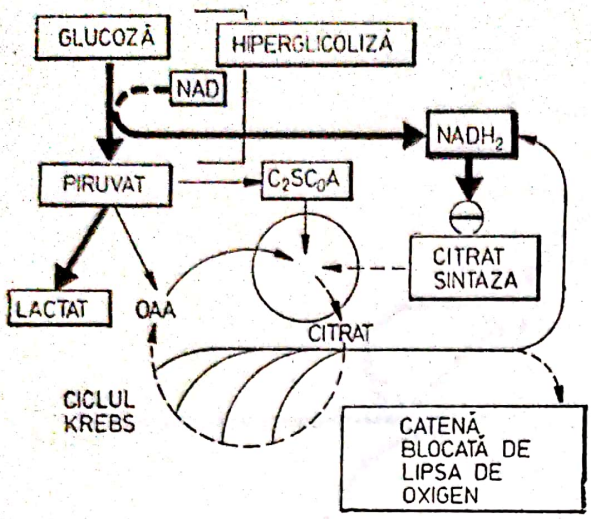


Fig. 8.9. $NADH_2$ acumulat prin hiperglicoliză şi din ciclul *Krebs* nu poate fi oxidat în *COF* şi inhibă citratsintaza; deşeul lactic sporeşte, ciclul *Krebs* fiind stopat.

În miocardul hipoxic sînt utilizate cîteva căi particulare care izbutesc producerea de *ATP* şi în condiţiile stării de şoc. Glicoliza funcţionează la cota sa maximă, iar $NADH_2$, pe care ea îl încarcă, este dehidrogenat prin *fumarat*, producîndu-se o fosforilare cu obţinere de *ATP*. Perfuzia cordului cu glucoză, lactat şi metaboliţi ai căii *EMK* (fumarat, cetoglutarat, oxaloacetat) îmbunătăţeşte pe această cale performanţa miocardului hipoxic [46, 53, 54, 75, 82].

Mitocondria este reactorul celular ce produce *ATP*. Zilnic se obţin şi se consumă 1 000 g *ATP*/kg corp (adică 70 kg *ATP* pentru un organism de 70 kg cu un consum energetic zilnic de 2 500 Kcal.) [19]. În ultimele două decenii, prin şocurile experimentale (hemoragice, traumatice etc.), s-a stabilit că în ficat, rinichi etc. scad brutal compuşii macroergici — *ATP*, creatinfosfatul etc. Epuizarea rezervelor energetice constituie întotdeauna unul din evenimentele critice esenţiale ale stărilor de şoc *(Le Page, Staples)*.

Energia depozitată de adenilaţi este de fapt o funcţie termodinamică a echilibrului reacţiei de hidroliză a legăturii pirofosfat, dublu asigurată prin participarea orbitalilor *3d* alături de *3p*. *ATP*-ul este sursa energetică imediată pentru majoritatea sistemelor endergonice ale celulei. La determinarea cantitativă a *ATP*-ului în diferite ţesuturi şi tipuri de şoc s-au găsit mari variaţii, în funcţie de metoda folosită şi de organele cercetate [20, 34, 72]. Cele mai afectate organe sînt ficatul şi rinichiul, urmate imediat de plămîn. La cord şi creier rezultatele au fost contradictorii; s-a constatat totuşi că rezervele energetice ale acestor regiuni sînt protejate.

Concentraţia molară intracelulară a adenilaţilor *(ATP + ADP + AMP)* este o constantă biochimică fundamentală. Raportul:

$$\frac{ATP}{ADP + AMP} = K \text{ (constant)} \qquad (9)$$

reflectă nivelul energetic intracelular şi reglează liniile metabolice energogene. Scăderea raportului impune reîncărcarea *ADP* şi *AMP* cu fosfat anorganic. Reîncărcarea se realizează prin parcurgerea unor etape enzimatice, activate tocmai de prezenţa în concentraţii ridicate a *ADP* şi *AMP*.

În şoc, consumul rapid al rezervelor de *ATP* şi creatin-fosfat stimulează enzimele-cheie ale energogenezei, în timp ce sintezele sînt inhibate (fig. 8.10).

Adenilaţii intervin, de asemenea, şi în reglarea locală a microcirculaţiei (vasodilatatori), ca şi în fluidizarea lichidului sanguin (prin acţiune anticoagulantă).

Scanned with OKEN Scanner

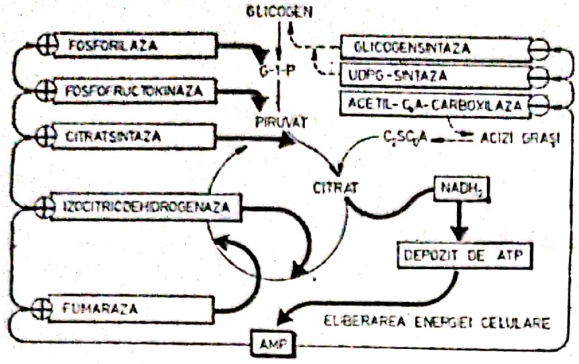


Fig. 8.10. Stimularea energogenezei şi stoparea sintezelor urmăresc refacerea depozitului de *ATP*. Ulterior se va apela şi la neoglucogeneză.

8.2.5 ELECTROLIŢII

Economia electroliţilor poate fi tulburată prin :

- aport excesiv sau deficitar ;
- pierderi excesive (diaree, vărsături, transpiraţii, fistule) ;
- deplasări intersectoriale (de obicei prin modulare hormonală).

Toate aceste posibilităţi de influenţare a balanţei electroliţilor se întîlnesc întotdeauna la bolnavul chirurgical [35]. Nu trebuie uitat că secreţiile digestive zilnice întrec de două ori volumul plasmatic, putînd produce mari dezechilibre electrolitice, periculoase tocmai prin obscuritatea lor clinică. 80 mEq de potasiu se pierd în cele 24-48 ore următoare unei operaţii medii. În prezent se ştie că binecunoscuta stare de *antidiureză postagresivă (Moore* şi *Shires)* debutează cu hipersecreţie de aldosteron şi retenţie osmotică hidrosalină după aproximativ douăpatru ore de la traumatism [42, 69].

„Discriminarea" *(Moore)* pe care o realizează membrana celulară faţă de cei doi alcali principali are semnificaţii funcţionale profunde. Sodiul dă 95% din osmolaritatea cationică a spaţiului extracelular, exercitîndu-şi rolul său presor în circulaţia fluidelor, iar potasiul realizează osmoza intracelulară, dar mai ales atmosfera necesară lanţurilor enzimatice energogene.

În mod normal, calea pentozelor *(COD)* asigură repolarizările membranare, procurînd celulei electronii şi protonii necesari bunei funcţionări a sistemelor de pompaj transmembranar al electroliţilor. Stimulatorii căii pentozelor cresc kaliciţia (scad kaliemia) şi reduc natriciţia (cresc natriemia). Clorpromazina, insulina şi glucoza sînt hipokaliemiante şi diminuă spasmul musculaturii netede prin stimularea căii pentozelor [43].

Rapoartele K_i/K_e şi Na_i/Na_e depind astfel de potenţialul redox intracelular. În şoc deficitul de electroni *(electronoragia)* şi acumularea de protoni în celulă conduc la exodul potasiului spre interstiţiu şi la intrarea sodiului în celulă *(transmineralizarea)*. Pompele de sodiu şi potasiu sînt şi ele în fond *pompe redox* [30]. Pompa de potasiu este favorizată de calea pentozelor, iar pompa de sodiu, de calea *EMK*. Calea *EMK* fiind stopată în şoc, pompa de Na nu mai asigură eliminarea acestui element din celulă. În şocurile bacteriene s-au constatat permeabilităţi membranare mult crescute pentru sodiu [4]. Sodiul este captat masiv şi în buretele colagenic, ceea ce agravează hiponatriemia (vezi 6.2). Prin stagnarea căii reducătoare a pentozelor este alterată repede şi pompa de potasiu, ceea ce face ca potasiul să se piardă în spaţiul extracelular (fig. 8.11).

Deşi este constantă în şoc, *hiponatriemia* nu atinge niveluri periculoase *per se*. *Hiperkaliemia* (peste 5,5 mEq‰ în plasmă) este în schimb

Scanned with OKEN Scanner

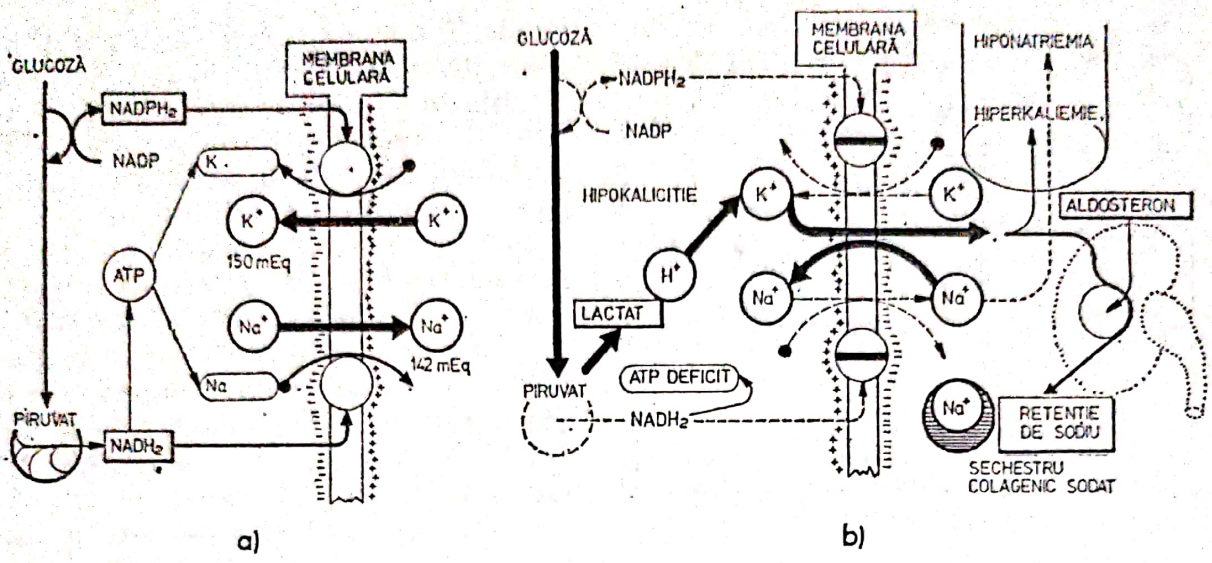


Fig. 8.11 :

a — situaţia normală ; *b* — acumularea de protoni va determina ieşirea din celulă a cationului dominant, potasiul. În acelaşi timp fluxurile ionice transmembranare normale stagnează (odată cu liniile metabolice care le susţineau) şi sodiul poate intra mai uşor în celulă. Sodiul este totodată claustrat în spaţiul colagen şi este conservat, în dauna potasiului, la tubulociţii renali. În sînge se realizează o hiponatriemie cu hiperkaliemie.

unul dintre parametrii care condiţionează viaţa. Semnele hiperkaliemiei sînt oferite în primul rînd de suferinţa miocardului, ca cel mai sensibil sistem neurocontractil : pe *ECG* se ascute unda *P*, apare bloc atrioventricular, bloc intraventricular şi apoi anarhie electrică cu fibrilaţie ventriculară şi oprire în diastolă, la concentraţii ale potasiului de peste 7 mEq‰ (pînă la 13 mEq‰ !) Musculatura scheletică şi *SNC* sînt afectate mai rar (parestezii, tulburări respiratorii, obnubilare, convulsii). Dintre cauzele hiperkaliemiilor, din tabelul 8.2, foarte multe se întîlnesc în mod agravant în şoc.

Dintre cationii bivalenţi, calciul a mai fost discutat (vezi 7.4.2). Uneori funcţiile metabolice ale cationilor condiţionează însăşi viaţa (de exemplu, fierul între inelele tetrapirolice ale citocromilor).

Calciul şi potasiul sînt necesari activării fosforilazei prin *AMP*-ci-

Tabel 8.2 FACTORI ETIOLOGICI AI HIPERKALIEMIEI
(Cauzele întîlnite mai frecvent în stările de şoc au fost notate cursiv)

Cauzele	Situaţii clinice
1. Boli renale	— *insuficienţa renală acută* — insuficienţa renală cronică — nefrita interstiţială — defecte genetice tubulocitare
2. Boli endocrine	— hipoaldosteronismul — *insuficienţa corticosuprarenală*
3. *Blocajul căii pentozelor*	— *acidoza metabolică* — *acidoza ventilatorie*
4. *Administrare de sînge conservat*	— *transfuzii masive*
5. *Hipercatabolism tisular*	— *necroze tisulare* — *hemoliză, proteoliză*

clic [45]; manganul favorizează sinteza grasă mai mult decît magneziul [68]; zincul este util mai ales în procesele reparatoare locale ale arsurilor întinse, prin stimularea sintezei mucopolizaharidelor [33]; magneziul este un factor activ protector al funcţiilor reducătoare celulare [13, 37]. El este cel de-al 2-lea cation intracelular, raportul *K/Mg* avînd valori cuprinse între 5 şi 6 [23, 24]. Magneziul este un excelent vasodilatator regional care îşi exercită funcţia printr-un dublu mecanism: *like*-curară pe de o parte şi, pe de altă parte, prin blocarea membranei postsinaptice (antagonist al potasiului). Rolul protector al magneziului pentru celula hipoxică a fost probat pe miocard: la primate asocierea dintre hipotermie (la 28°C) şi perfuzia coronarelor cu o soluţie 0,75% SO_4Mg a permis clamparea acestora pentru 90 minute (vezi 5.2). Ionii de magneziu intervin într-un număr mare de procese perturbate în stările de şoc: transferul fosfaţilor, fosforilarea oxidativă, sinteza acizilor nucleici, sinteza proteinelor, contracţia musculară, transmisia neuronală, transporturile active etc.

Deşi Ca^{++} şi Mg^{++} au efecte stabilizante neuronale comune, la sinapsă ele sînt antagoniste: Ca^{++} ajută transmisia prin fanta sinaptică, iar Mg^{++} o blochează (modificînd alosteric proteina de translaţie presinaptică). În plus, Ca^{++} ajută eliberarea de norepinefrină, pe cînd Mg^{++} se opune acestei acţiuni [24].

8.2.6 VITAMINELE ŞI ENZIMELE

În şoc (mai ales în şocul postcombustional) concentraţiile sanguine, tisulare şi urinare ale acidului ascorbic sînt mult scăzute. Totodată scade şi concentraţia vitaminelor din complexul *B*, care aproape în totalitate sînt *coenzime strategice*, cu roluri deosebite în aparatul energogen (unele fiind sisteme redox indispensabile) [56]. În stările de şoc, cercetarea titrului plasmatic al vitaminelor nu pare să aibă o utilitate clinică deosebită; cantităţile mari ce se administrează în practică reuşesc să acopere repede deficitul acut de sisteme redox vitaminice generat de starea de şoc. (Problema echilibrului vitaminic pentru asigurarea funcţiilor complexe ale acestora în organism apare abia după ieşirea din starea de şoc propriu-zis.)

Catenele enzimatice dau stereostructura funcţională celulară care dictează întreaga reorganizare metabolică a *celulei de şoc* (vezi 9). Ele sînt reglate direct de operonii codului genetic, care le organizează *planul antişoc*. Deoarece din punct de vedere filogenetic acest plan antişoc la om nu este încă consolidat şi exersat suficient, conţinînd numeroase greşeli, adesea acţiunea de luptă antişoc nu conduce la cele mai bune rezultate.

În stările de şoc determinarea intracelulară a enzimelor prezintă numai interes experimental (vezi 9.3.2 şi 2.10). În clinică enzimele sînt dozate plasmatic sau urinar, şi, în prezent, pentru evaluarea severităţii şocului diagnosticul enzimatic a devenit obligatoriu.

S-a raportat creşterea plasmatică în stările de şoc a numeroase enzime aparţinînd unor funcţiuni biochimice diferite: lipază, fosfataze, lacticdehidrogenază, amilaze, histidindecarboxilază, transaminaze. Aceste enzime, care merită dozate în mod constant, nu permit numai ob-

Scanned with OKEN Scanner

ţinerea unui semnal al distrugerilor celulare miocardice (în şocul cardiogen), hepatice (în contuzia hepatică) sau musculare (în şocul prin strivire), dar şi evaluarea „infectării" celulare în şocul bacterian. La om, *GOT* a fost găsită semnificativ crescută după 2-5 ore de la debutul şocului bacterian, fiind considerată de unii cercetători un *marker* prognostic mai just decît lactacidemia, fosfataza acidă sau testele de coagulare [71]. În realitate, transaminazele deţin roluri metabolice importante în celula de şoc. Reacţia transaminazică între alanină şi piruvat este dependentă de oxigen, ca dealtfel şi reacţia piruvat → C_2*SCoA* sau linia *EMK* → → *COF*. De asemenea, transaminarea *OAA* în aspartat este implicată în transferul *OAA* din mitocondrie în citosol unde este necesar neoglucogenezei din lactat [60].

Fiind protejate în sacii lor membranari, enzimele mitocondriale şi lizozomiale sînt eliberate sistemic ceva mai tîrziu. În ultimii ani dozarea plasmatică şi urinară a *hidrolazelor* (fosfataza acidă, β-glucuronidaza, amilaza, leucinaminopeptidaza etc.) a intrat în practica curentă de laborator, *titrul hidrolazelor corelîndu-se strîns cu severitatea stării de şoc,* deoarece ele sînt enzimele digestiei celulare anarhice şi indică momentele critice ale trecerii spre ireversibilitate (vezi 9.3).

8.3 LINIILE METABOLICE

Există un *pattern* al restructurărilor metabolice caracteristic, deşi nu şi patognomonic, celulei de şoc. Desigur, perturbaţiile biochimice celulare sînt consecinţa hipoxiei produse de deficitul perfuziei ; irigaţia nesatisfăcătoare este însoţită în realitate de un complex de restricţii, dintre care insuficienta aprovizionare cu oxigen este cea mai severă, dar nu şi singura.

„Planul de şoc" al catenelor enzimatice este sub directa conducere a operonilor codului genetic, care primesc primii semnalul de alertă al stării de şoc. Evenimentele intracelulare sînt încă greoi investigate prin analizele de laborator uzuale ce se practică unui şocat. Constantele biochimice culese din sînge şi urină sînt numai o reflectare indirectă, puţin fidelă şi defazată, a perturbaţiilor intracelulare reale [19, 21, 27, 74].

În afară de celulele distruse prin contactul direct al agentului şocogen cu organismul, întreaga populaţie celulară a acestuia declanşează un *efort metabolic selectiv energogen,* urmat însă, destul de repede, de epuizare şi dezorganizare. Intregrate, suferinţele biochimice celulare se exprimă ulterior prin insuficienţele viscerale : insuficienţă miocardică, renală, a *SRE,* a lanţurilor neuronale etc., care nu sînt decît aspectele globale ale proceselor patologice celulare.

8.3.1 COMBUSTIBILII ORGANICI

Combustibilii obişnuiţi sînt glucoza şi *AGL.* Utilizarea lor diferă după „anatomia enzimatică" a fiecărui organ şi cu perioadele alternante de inaniţie şi aport alimentar [7, 8]. În mod normal, în perioada de aport alimentar glucoza este utilizată preferenţial (chiar în ţesutul adipos ea inhibă în aceste perioade consumul de *AGL)* în perioadele de inaniţie. *AGL,* mobilizaţi din ţesutul adipos, sînt folosiţi prioritar în marele sector muscular, unde utilizarea glu-

Scanned with OKEN Scanner

cozei este astfel inhibată. Acesta este ciclul periferic al lui *Randle* cu autoreglare metabolică — acid gras-glucoză — şi cu participarea a două structuri metabolice (muşchi şi ţesut adipos) [58].

Dar homeostazia energogenă completă cuprinde şi alte structuri metabolice: hematia, neuronul, fibra miocardică, hepatocitul. Particularităţile metabolice ale neuronului, miocardocitului şi eritrocitului au fost prezentate în capitolele 4, 5 şi 7. În centrul reglajului homeostaziei energogene stă însă *hepatocitul*, care conţine aproape toate liniile metabolice posibile (vezi 8.3.3). Hematia, deşi plină cu oxigen, nu respiră; ea îşi procură întotdeauna energia prin fermentaţie, fiind un permanent furnizor de lactat (vezi 7.2.1). Neuronii pretind numai glucoză, ei neputînd consuma şi *AGL*. Miocardul şi diafragmul pot consuma în scop energogen şi lactat, iar carcasa musculară poate „arde" şi acetoacetatul (vezi 4.4 şi 5.2.2)

8.3.2 CARCASA MUSCULARĂ

Rolurile metabolice ale carcasei musculare [7, 56] sînt folosite astfel în stările de şoc:

(i) Celulele musculare, îmbăiate în cortizol, dezintegrează poteine, oferind aminoacizi care ajung la ficat, unde se va realiza *neoglucogeneza din proteine*; această cale metabolică este stimulată în şoc.

(ii) Muşchii tezaurizează în mod obişnuit glucoza prin *glicogenosinteză* (acumulatorul muscular este mai mare decît cel hepatic); citratul şi *APT*-ul extramitocondrial nu pot efectua lipogeneza şi inhibă *FFK*, adică cheia glicolizei, iar glucoza va lua calea glicogenosintezei. În şoc această cale metabolică este inoperantă.

(iii) Carcasa musculară este leagănul ciclului *Cori*, care în şoc furnizează lactat, folosit în etapele iniţiale de ficat pentru *neoglucogeneză din lactat*. Catecolaminele, prin *AMP*-ciclic, activează fosforilaza, iar glicogenoliza musculară se continuă cu o glicoliză accelerată, al cărui acid lactic iese uşor în sînge şi ajunge în ficat, unde este reconvertit în glucoză. Neoformată astfel, glucoza nu va mai fi consumată în muşchi (deoarece aceştia sînt asiguraţi în acest stadiu de *AGL*), ci va fi oferită ca un dar indirect al carcasei pentru neuroni (fig. 8.12).

(iv) În muşchi glicoliza poate oferi α-glicerofosfat, cu care se esterifică surplusul de *AGL*, refăcînd rezerva lipidică intramusculară; în acest fel *AGL — combustibilul principal al muşchilor* — provine nu numai din importul de la ţesutul adipos, ci şi din rezervele proprii, mobilizate tot de către catecolamine.

(v) Muşchiul preferă doi combustibili: *AGL* şi acetoacetatul. Acetoacetatul este un combustibil preţios ce nu dă reziduuri, o „veritabilă benzină uşoară" [8]. Preferinţa muşchilor pentru *AGL* inhibă utilizarea musculară a glucozei, combustibil care este astfel protejat pentru structurile sensibile la hipoxie. *AGL* consumaţi în ciclul *Krebs* pot inhiba glicoliza prin efect *Pasteur*. În şoc această posibilitate este îngrădită repede de deficitul de oxigen, care limitează folosirea combustibilului lipidic.

Scanned with OKEN Scanner

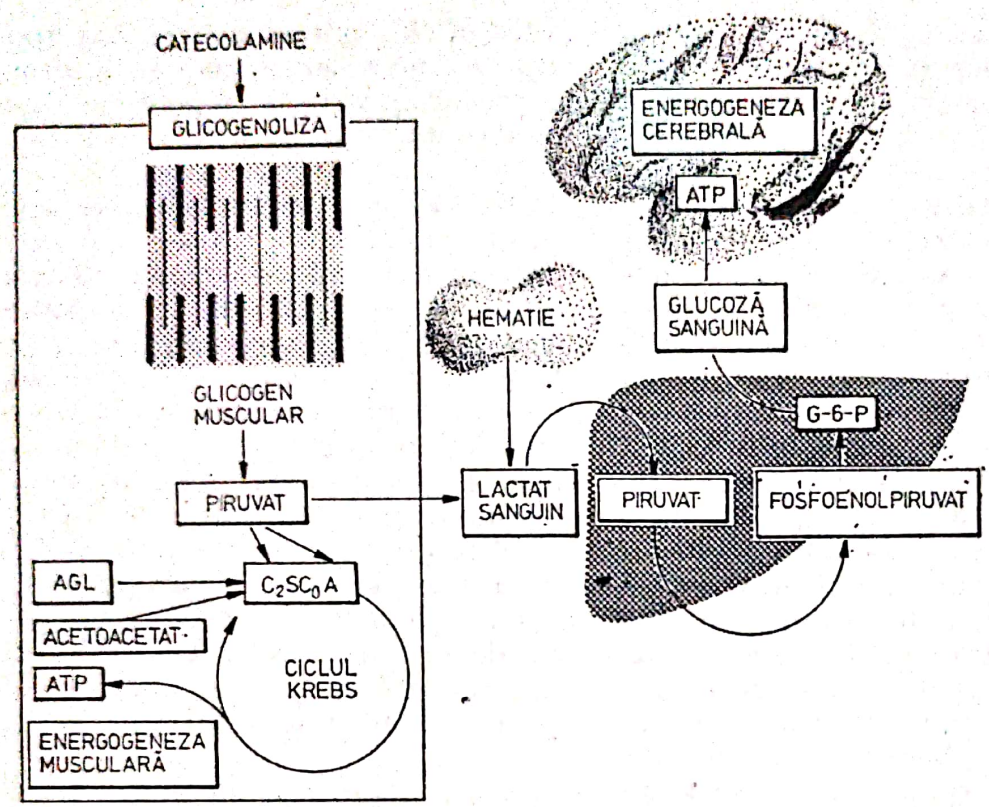


Fig. 8.12. Ciclul *Cori.*

8.3.3 HEPATOCITUL ŞI GLICOSTATUL

Metabolismului carbohidraţilor în stările de şoc a început să i se acorde importanţă din anul 1877, cînd *Claude Bernard* a observat că hemoragia provoacă o *hiperglicemie* iniţială. Ulterior, depleţia gradată a glicogenului muscular şi hepatic ca şi stoparea gluconeogenezei au permis şi explicarea *hipoglicemiei* din stadiile tardive de şoc.

Glicostatul dispune de un sistem de reglaj neurohormonal şi de un reglaj metabolic preferenţial, întrucît *glucoza circulantă* este combustibilul major al tuturor celulelor (pentru unele fiind chiar singurul posibil) [63]. Deoarece numai hepatocitul posedă *fructoza-1, 6-difosfatază* (condiţie *sine qua non* a gluconeogenezei), el singur oferă reţeaua enzimatică completă a homeostaziei glucidice.

Ficatul este răspîntia vitală a mecanismelor energogene. Intrările hepatocitare de combustibil: glucoză, *AGL*, glicerol, lactat şi aminoacizi sînt urmate de exportul de glucoză, acetoacetat şi lipoproteine. Hepatocitul execută pentru aparatul energogen: *neoglucogeneză, cetogeneză, lipoproteinogeneză* şi *ureogeneză.*

Sistemic, glucoza este oferită de către hepatocit în trei modalităţi:

- glucoza transportală, asimilată la intestin;
- glucoza din glicogenoliza intrahepatocitară stimulată de glucagon şi catecolamine;
- glucoza sintetizată prin neoglucogeneză din aminoacizi, lactat sau glicerol sub impulsul glucagonului şi al cortizolului.

Scanned with OKEN Scanner

Glucoza are intrare liberă în hepatocit, ca şi la neuron, hematie şi celula β-insulară.

Traversarea membranară a glucozei la miocit, adipocit şi enterocit este însă complex reglată. Pătrunderea glucozei în aceste celule depinde de gradientul concentraţiilor de glucoză intra şi extracelulară. Sub 60 mg% traversarea membranei este oprită, iar tot ce trece peste 250 mg% rămîne în celulă sub formă nefosforilată [56, 58]. *În stările de şoc viteza de utilizare intracelulară a glucozei este mult crescută prin hiperactivitatea hexokinazei, stimulată de hipoxie.* Aceasta face ca în şoc să fie fosforilată toată glucoza care intră în celulă. Hexokinaza este influenţată de insulină şi de aldosteron, iar reglatorul ei principal, *G-6-P*, o inhibă prin mecanismul enzimă-*end-product*.

Hexokinaza, inhibată şi de excesul de *ATP*, este strîns corelată cu *FFK*, al cărei blocaj duce la acumulare de *G-6-P* şi la stoparea intrării glucozei în celulă (fig. 8.13).

În hepatocit, glucoza este fosforilată, dînd naştere esterului glucozo-6-fosfat *(G-6-P)*, care are cel puţin cinci posibilităţi metabolice [56]; dintre acestea esterul *G-6-P* alege în şoc următoarele două: glicoliza intrahepatocitară şi ieşirea liberă în sînge, pentru utilizarea sistemică a glucozei. Parcurgerea căii pentozelor este şi ea posibilă, dar numai în primele stadii de şoc (fig. 8.14).

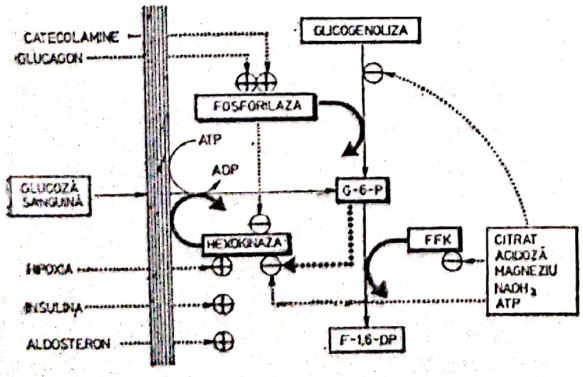


Fig. 8.13. Triunghiul celor trei enzime care reglează intrarea glucozei în celulă şi stratul glicolizei. Blocarea *FFK* atrage acumularea de *G-6-P*, care va inhiba hexokinaza.

Glicoliza (calea *Embden-Meyerhof*) are 11 trepte, cu două enzime acceleratoare importante — fosfofructokinaza şi piruvickinaza — şi o mare răscruce: ruperea fructozodifosfatului sub acţiunea *aldolazei* în două fragemte a 3 carboni. Produsul final al glicolizei — acidul piruvic — ar trebui să treacă bariera mitocondrială şi să dea C_2SCoA şi, parţial, *OAA*. În şoc acest salt nu se petrece, deoarece ciclul *Krebs* şi catena de oxidare sînt inhibate (fig. 8.15).

În condiţii normale, dacă rezerva de *ATP* este refăcută, citratul mitocondrial iese în *citosol* şi intră în ciclul *malicenzimei* (Young, *Shrago* şi *Lardy)* [32, 84]. În condiţiile şocului acest ciclu este însă inoperant şi de aceea sînt oprite şi următoarele linii metabolice: fabricarea de C_2SCoA extramitocondrial (care ar fi luat calea sintezei de *AGL*, de colesterol sau acizi biliari) şi fabricarea de oxaloacetat extramitocondrial (care ar fi realizat cîteva sinteze vitale: lipidică, proteică şi de baze purinice şi pirimidinice).

Celula este astfel constrînsă să lupte numai cu structurile metabolice cu care a fost surprinsă la debutul stării de şoc; în cazul *OAA* extramitocondrial, singura posibilitate este creşterea piruvatului, care se va dirija însă tot spre necruţătorul deşeu — acidul lactic (fig. 8.16).

Scanned with OKEN Scanner

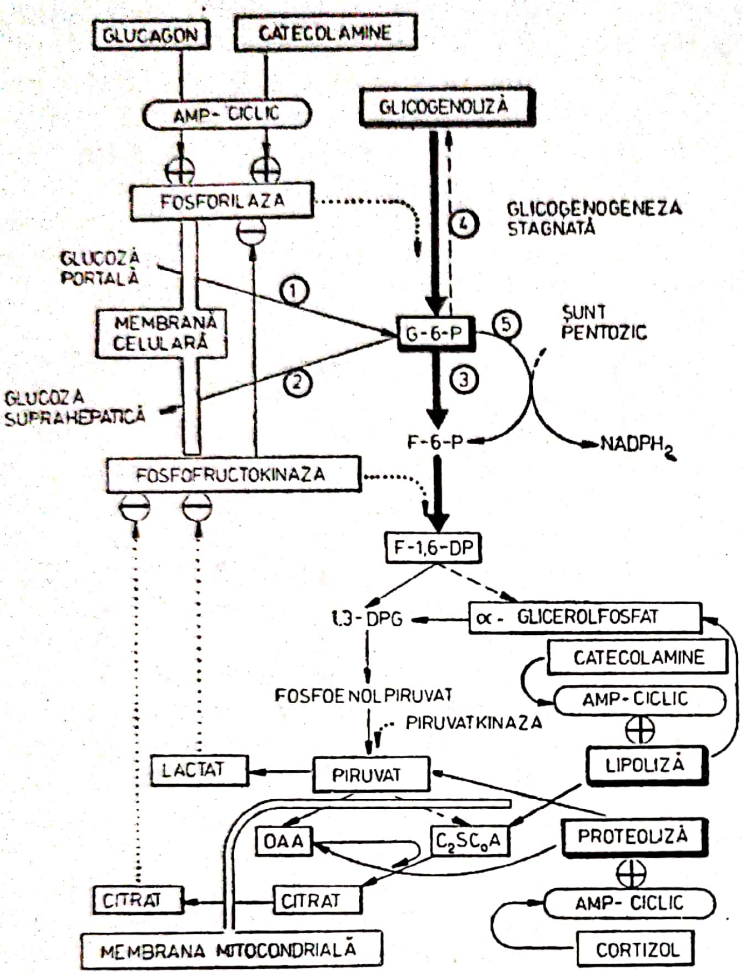


Fig. 8.14. Cele cinci căi metabolice posibile ale esterului *Robinson* în hepatocitul șocat.

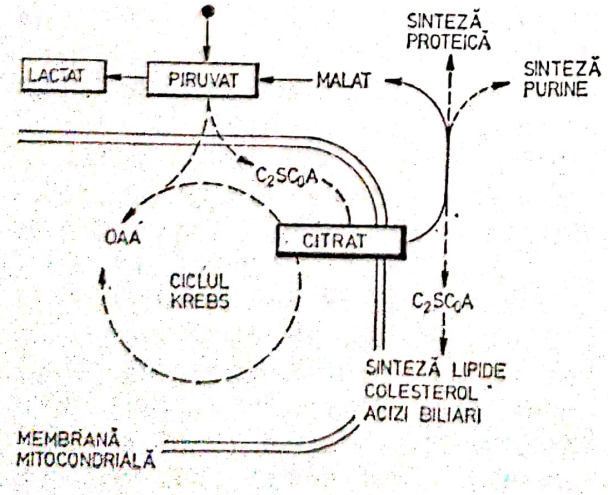


Fig. 8.15. Piruvatul nu poate fi utilizat de un ciclu *Krebs* ineficient, al cărui citrat evoluează extramitocondrial spre piruvat și lactat.

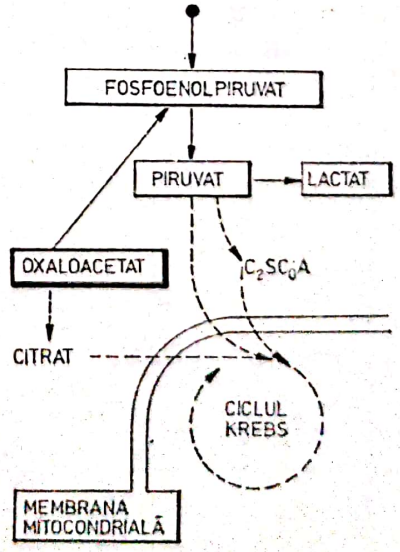


Fig. 8.16. Oxaloacetatul extramitocondrial ajunge invariabil la lactat, în condițiile stagnării ciclurilor intramitocondriale.

Scanned with OKEN Scanner

Aşadar, în şoc, evoluţia *anabolică* a citratului extramitocondrial este imposibilă, deoarece deficitul energetic forţează numai evoluţia *catabolică* intramitocondrială a citratului în turnantele ciclului *Krebs*. Dar în etapele următoare de şoc ciclul *Krebs* stagnînd şi el, citratul se acumulează extramitocondrial şi inhibă *FFK*, blocînd şi glicoliza (nu va putea lua alte căi întrucît nu dispune de H_2 *şi ATP*). În acest fel acumularea citratului va fi foarte severă şi periculoasă.

Şuntul pentozic (COD) porneşte de la *G-6-P* şi se întoarce la *F-6-P*, fiind în realitate o adevărată „ocolire" de-a lungul căreia ionii de hidrogen se încarcă pe *NADP*. *COD* susţine anticorpogeneza şi fagocitoza.

$NADPH_2$ îşi oferă hidrogenii unor procese anabolice care în şoc stagnează : sinteza grasă, colesterologeneza, metabolizarea steroizilor etc. Activitatea şuntului pentozic este însă stimulată de funcţiile peroxidazice elaborate de bacterii ; dacă în plus este deficitar şi sistemul glutationreductazei, atunci în stadiile iniţiale ale şocului bacterian activitatea fagocitară a *SRE* va fi puternic stimulată [15] (vezi 6.5).

Glicogenoliza are loc în citosol sub impulsul glucagonului şi al epinefrinei, care activează fosforilaza prin veriga *AMP*-ciclic. *AMP*-ciclic inhibă sistemul enzimatic glicogenosintetizant şi stimulează şi lipoliza, prin activarea trigliceridlipazei. *Glicogenul* este o rezervă energetică de carbohidraţi, care, dacă s-ar consuma continuu şi în exclusivitate (125 g glicogen hepatic + 600 g glicogen muscular), ar ajunge pentru 48 de ore ; el este *marele tampon (Claude Bernard)* al homeostazei glucidice. Ruperea legăturilor glicozidice 1-4 şi 1-6 şi hdroliza fragmentelor de *G-6-P* se face în lanţurile terminale ale glicogenului.

Gluconeogeneza. După consumarea glucozei de aport şi a glicogenului de depozit, prin biciuirea cuplului hormonal adrenalină-glucagon, organismul — pentru a-şi procura în continuare combustibilul vital glucidic — va apela la sinteza acestuia din alte clase de micromolecule. Este o situaţie specifică stărilor de şoc ca şi suprainaniţiei. Cele trei substanţe din care se poate obţine glucoză sînt :

- acidul lactic, care este dehidrogenat în hepatocit de către *LDH* în cadrul ciclului *Cori* (ce funcţionează în şoc pentru o perioadă de timp destul de lungă) ;
- alanina, pentru formarea de acid piruvic ;
- glicerolul.

Îndată ce este obţinut, piruvatul începe o călătorie intramitocondrială, unde va găsi o abundenţă de C_2*SCoA* provenit din β-oxidarea *AGL*. De aceea piruvatul nu va mai procura şi el acetat activ, ci va forma *OAA*, sub controlul *piruviccarboxilazei*, care este stimulată de cortizol. *OAA* nu trece decît foarte puţin în acid citric, deoarece citrasinteza este inhibată de abundenţa de $NADH_2$.

Aceeaşi abundenţă de protoni transformă *OAA* în malat, care poate trece în citosol, părăsind mitocondria (*OAA* nu poate traversa membrana). În citosol se reface *OAA*, care va da *PEP* (fosfoenolpiruvat), sub influenţa unei enzime-cheie stimulată tot de cortizol : *OAA* → *PEP* carboxikinază. *PEP* pleacă în contracurentul ciclului *EM*, condus de alte două enzime „strategice" — *FDP*-aza şi *G-6-P*-aza. Hormonii acţionează stimulant

Scanned with OKEN Scanner

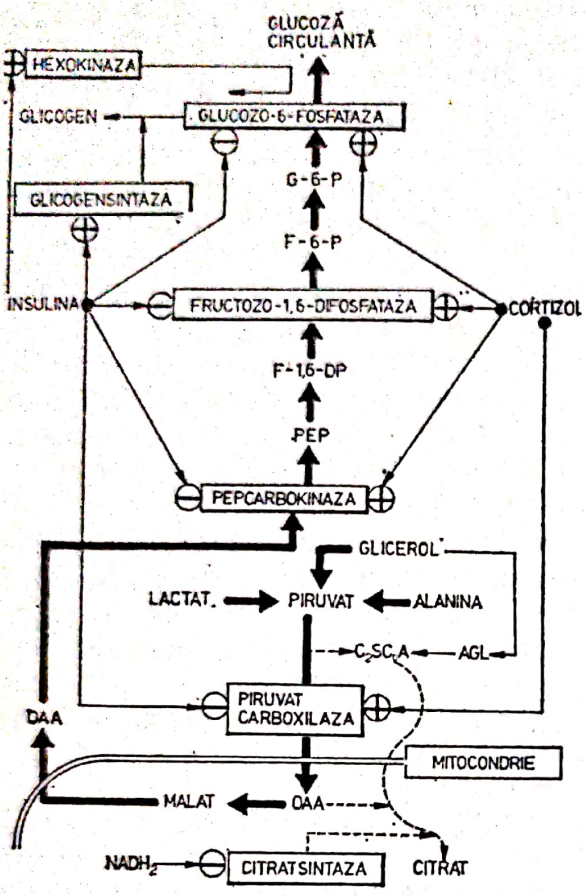


Fig. 8.17. Reglarea hormonală a neoglucogenezei. Insulina introduce glucoza în celulă şi o depune sub formă de glicogen. Cartizolul asigură întregul contracurent al oxaloacetatului şi scoate glucoza dintr-o celulă saturată cu $NADH_2$.

sau inhibant pe enzimele-cheie ale întregului proces (fig. 8.17).

Gluconeogeneza din aminoacizi este condiţionată şi de funcţia hepatocitară a *ureogenezei*, iar oxidarea excesivă a *AGL* în mitocondrii conduce la apariţia *corpilor cetonici*, limitînd tranzitul piruvat → → *OAA* → malat.

8.3.4 ADIPOCITUL ŞI LIPOSTATUL

Ţesutul adipos este distribuitorul de combustibil lipidic rapid folosibil: *AGL*. Dar acest combustibil este inutilizabil în şoc, deoarece nu poate fi ars decît în prezenţa oxigenului.

În perioadele de aport alimentar ţesutul adipos obţine grăsimile prin:

- scindarea chilomicronilor de provenienţă intestinală (sub influenţa lipoproteinlipazei, enzimă fabricată în adipocit), procurîndu-şi *AGL* pe care îi esterifică cu α-glicerofosfatul;
- reesterificarea excesului de *AGL* provenit din acţiunea lipazei (stimulată de catecolamine) asupra lipidelor de rezervă;
- sinteza *de novo* din C_2SCoA de provenienţă glucidică.

Toate aceste căi sînt neutilizate în şoc, dar *mobilizarea lipidelor* are mare importanţă în primele faze ale acestuia. Catecolaminele, prin *AMP*-ciclic, activează *trigliceridlipaza*. Se formează glicerol şi *AGL*. Glicerolul nu poate fi reesterificat, întrucît nu poate trece în α-glicerofosfat. Enzima care poate face această transformare (glicerolkinaza) se găseşte numai în hepatocit; dealtfel numai aici glicerolul poate parcurge în sens invers ciclul *EM* pentru a da glucoză (neoglucogeneză din glicerol). În şoc această cale este numai un timp operantă.

Reesterificarea *AGL* poate avea loc doar dacă se dispune de suficient *ATP*. De aceea, în şoc, *AGL* aleg o a doua cale: se vor mobiliza sanguin şi vor fi arşi lent la nivelul muşchilor; excesul va ajunge totuşi la ficat, unde o parte se oxidează în corpi cetonici, iar altă parte se reesterifică (lipoproteinogeneză hepatică). Oricum, *AGL* dispare foarte repede din sînge (2-3 minute este timpul lor de înjumătăţire) (fig. 8.18).

Scanned with OKEN Scanner

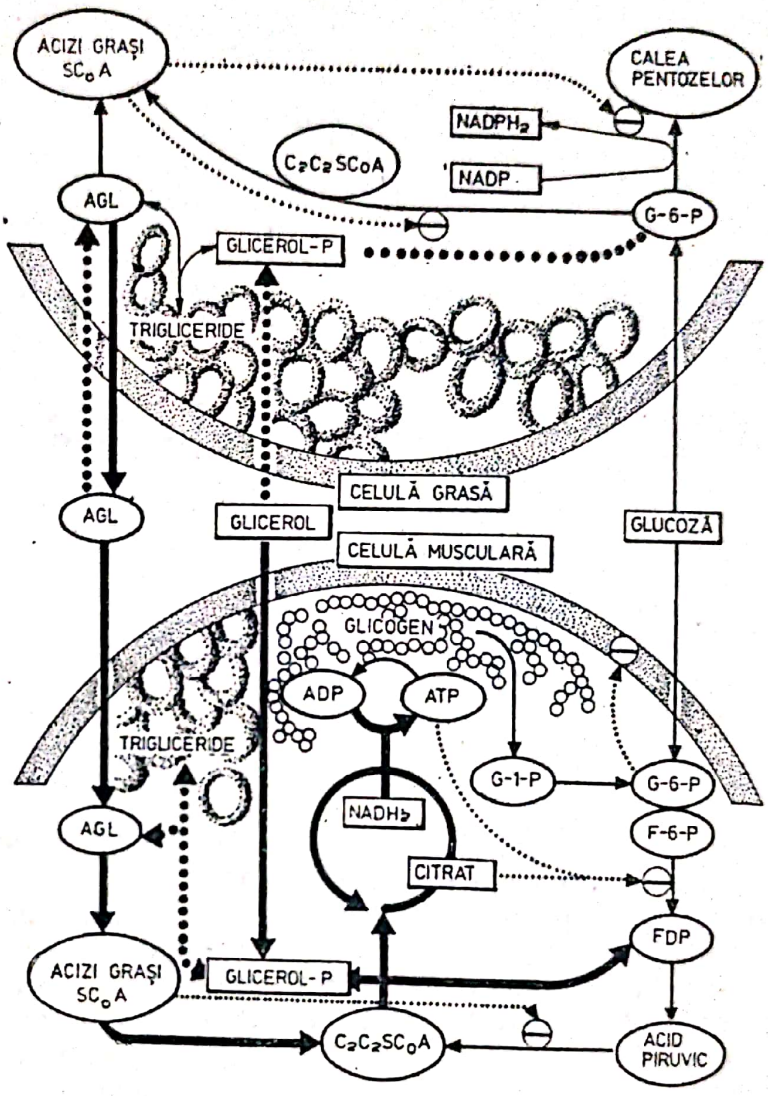


Fig. 8.18. Principalii „combustibili" pe care îi schimbă între ele, în timpul șocului, celulele musculare cu celulele adipoase: în celulele adipoase sinteza lipidică este stopată, iar acizii grași liberi și glicerolul sînt arși în celulele musculare.

Cetogeneza realizează inițial *acetoacetatul*, în atmosfera intramitocondrială a *AGL*, pe cale de oxidare. Acetoacetatul nu este folosit în hepatocit, dar constituie un excelent combustibil pentru mușchi. În concentrații fiziologice, acetoacetatul nu este toxic, putînd fi utilizat chiar de neuroni (fig. 8.19). Numai cînd se acumulează în concentrații mari, cum se întîmplă în coma diabetică, acetoacetatul, împreună cu ceilalți doi derivați imediați ai săi, devine toxic. Ca și *AGL*, acetoacetatul este excitant chimic al celulelor β-pancreatice, care eliberează astfel insulina în cantități crescute.

Ficatul exportă și un complex lipidic (trigliceride, fosfolipide și colesterol) legat cu proteine, care poate fi utilizat la mușchi, dar mai ales depozitat în adipocite sau pe intima vaselor. *În stările de șoc acest eflux lipoproteic crește și contribuie la sporirea viscozității fluidului sanguin.*

Inițial, hiperglicoliza inhibă lipoliza prin acidul lactic acumulat, deoarece acesta semnalează insuficienta metabolizare a acetatului ac-

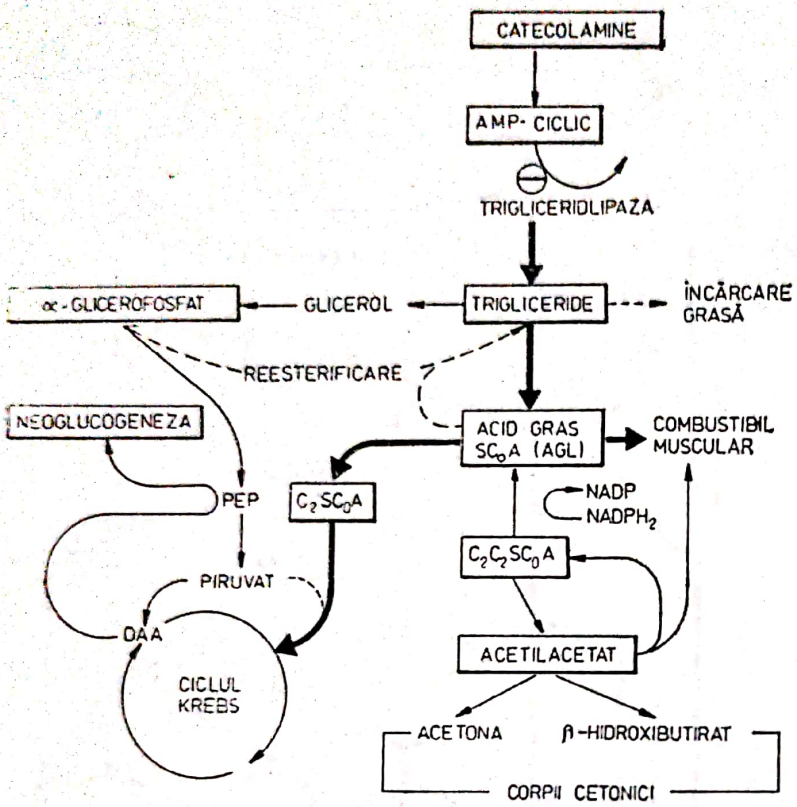


Fig. 8.19. Particularităţile metabolismului lipidic în hepatocitul de şoc.

tiv pe calea *EMK* [5, 55]. De aceea, deşi catecolaminele stimulează concomitent şi glicoliza şi lipoliza, în condiţiile hipoxiei, insuficienţa ardere pe calea *EMK* sistează şi producţia de acetat prin lipoliză (fig. 8.20).

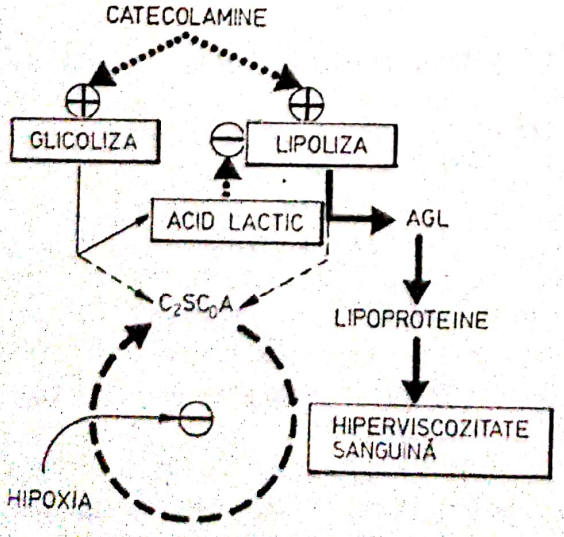


Fig. 8.20. Lipoliza şi viscozitatea plasmatică.

8.3.5 FUNCŢIILE AZOTATE

Azotul urinar creşte brusc imediat după debutul stării de şoc, atinge un punct maxim în cîteva zile şi se poate menţine la valori ridicate 6-8 săptămîni. Proteinele dezintegrate provin în special din carcasa musculară. Creşterea iniţială de azot urinar se datoreşte autolizei celulelor distruse direct de agentul şocogen, iar în stările avansate de şoc azotul rezultă în urma digestiei hidrolazice. Proteinele plasmatice se modifică prin pierdere hemoragică sau plasmoragică, prin sechestrare etc., iar factorii coagulării sînt consumaţi în *CID*.

Amoniemia creşte în special la şocaţii cu suferinţe hepatice severe şi sîngerare gastrointestinală. Concentraţiile mari de aminoacizi în plasmă se datoresc atît dezintegrării tisulare iniţiale, cît şi scăderii

funcției hepatocitare de metabolizare a aminoacizilor. Hepatocitul de șoc nu mai reușește eficient ureogeneza și transdezaminarea. În același timp are loc decarboxilarea, care conduce la apariția aminelor biogene, binecunoscute pentru activitatea lor.

Desigur că particularitățile metabolice ale fiecărui aminoacid explică variațiile concentrațiilor lor plasmatice în șoc (cresc în special concentrațiile de asparagină, leucină, izoleucină, tirozină, fenilalanină și alanină ; totodată prolina și valina diminuă) [56].

8.3.6 METABOLISMUL *L*-TIROZINEI

Deoarece ciclul *EMK* furnizează protonii necesari sistemului redox al catenei energogene, se impune reîncărcarea celulei cu protoni, ceea ce se și realizează prin șuntul pentozelor. Glucozo-6-fosfatul este prezent la startul ambelor căi, care vor dezvolta o competiție permanentă pentru acest substrat [31, 50]. Calea *EMK* încarcă $NADH_2$, iar calea pentozelor, $NADPH_2$.

Prin administrarea de *L-tirozină* și de *acid folic* lactacidemia și piruvicemia au scăzut, iar *G-6-P* s-a orientat spre șuntul pentozic, ocolind glicoliza [49, 80, 81]. *L-tirozina* poate furniza acetoacetat și fumarat, alimentînd și susținînd astfel ciclul *Krebs*. Sintetizînd citrat, *L-tirozina* inhibă *FFK*, oprește glicoliza și împiedică acumularea de lactat.

Tirozina are posibilitatea să urmeze două principale căi metabolice (fig. 8.21) :

(i) calea sintezei de catecolamine ;

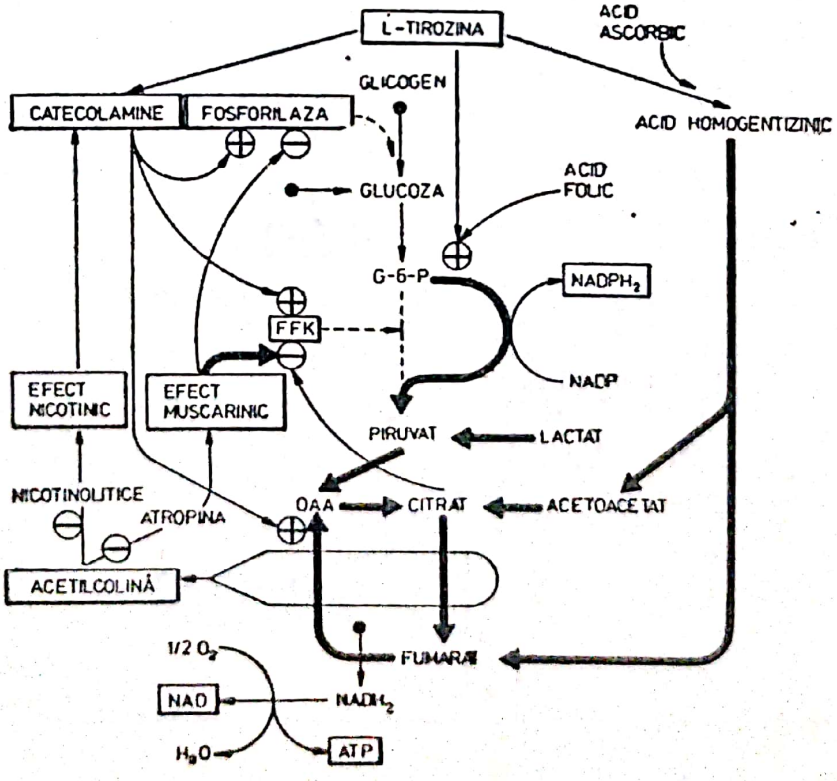


Fig. 8.21. Inserțiile metabolice directe și indirecte ale L-tirozinei.

(ii) calea sintezei de acid fumaric şi oxaloacetic *(Ornellas, Weber).*

Tendinţa ambelor căi este aceeaşi : susţinerea unui ciclu *EMK* eficient.

Dacă monoaminooxidaza este activă, sinteza catecolaminelor depinde numai de cantitatea de tirozină, iar catecolaminele obţinute vor activa puternic glicoliza şi ciclul *Krebs*. În stările de şoc ţinta energogenă maximă a catecolaminelor este limitată de deficitul oxigenului, care, inevitabil, stopează ciclul *Krebs*.

Dar, prin sinteza de acid fumaric şi oxaloacetic, ciclul *Krebs* poate fi susţinut în mod nemijlocit de către tirozină. Totuşi, funcţionarea ciclului *Krebs* asigură şi sinteza de acetilcolină, care va elibera catecolamine prin *efect nicotinic*. În acest cerc, din care creşterea concentraţiei de catecolamine nu poate fi eliminată, numai *efectul muscarinic* al acetilcolinei (inhibînd fosforilarea şi ciclul *EMK*) poate aduce o fină reglare autolimitativă. Nicotinoliticele blochează efectul eliberator de catecolamine al acetilcolinei, iar atropina, efectul său inhibant pe fosforilază. Acidul folic ajută hidroxilarea tirozinei şi sinteza catecolaminelor, iar acidul ascorbic orientează tirozina spre sinteza de acetoacetat şi acid fumaric.

Rezultă că în şoc administrarea de tirozină şi de acid ascorbic aduce, pe fondul adrenergiei excesive, o *stare vagală* binefăcătoare [49, 80], care poate restabili acetilcolina şi ciclul *EMK*, reechilibrînd şuntul pentozic şi excitabilitatea structurilor neuronale [76].

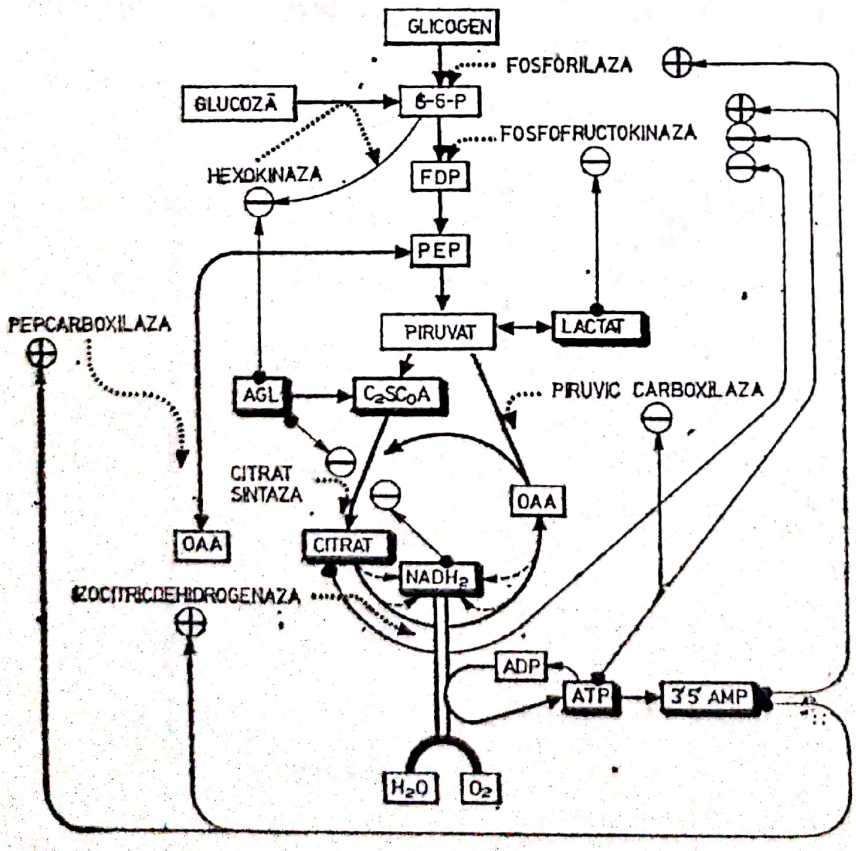


Fig. 8.22. Principalele reglaje chimice ale energogenezei.

8.3.7 REGLAJUL CATENELOR ENZIMATICE

În stările de şoc reglarea metabolică simplă a catenelor enzimatice permite restructurarea rapidă a liniilor metabolice energogene (fig. 8.22) (vezi şi 3.8.2). Se suprapune însă şi modularea printr-o reglare hormonală, cu inserţie electivă pe enzimele de importanţă strategică [2, 3, 77]. Inserţia hormonilor se face fie direct pe enzimă, fie, cel mai des, prin intermediul *AMP*-ciclic. Debutul sistemelor energogene glicolipolitice se produce sub influenţa unui complex hormonal (fig. 8.23).

Tot atît de complexă este şi reglarea hormonală interviscerală a combustibililor esenţiali (fig. 8.24). Prin concentraţia protonică realizată, efectele metabolice ale reglării hormonale se răsfrîng pe însăşi inserţia hormonoenzimatică modelatoare. La pH = 6,6 acţiunea catecolaminelor, *ACTH*-ului şi glucagonului încetează [57].

În realitate, pentru realizarea energogenezei în *celula de şoc* se utilizează aproape toate modalităţile de reglaj intracelular :

- efectul *Crabtree* întrece efectul *Pasteur* ;
- reacţia dominantă a debutului glicolizei (fosforilarea fructozo-6-fosfatului în fructozo-1, 6-difosfat) este accelerată prin acţiunea catecolaminelor pe *FFK* ;
- creşterea concentraţiilor de substrat de-a lungul ciclului *EM* forţează, prin reglarea cinetică *Michaelis*, accelerarea etapelor aceluiaşi ciclu ;
- reglarea prin metaboliţi „limitativi" şi prin compartimentare intracelulară se aplică în special adenilaţilor (vezi 9.3.1).

La toate acestea trebuie adăugate reglarea prin inhibiţie alosterică (*feed-back* chimic), reglarea prin modificarea concentraţiei enzimale şi dirijarea hormonală a catenelor enzimatice (vezi 3.8, 4.8.1, 8.2.4 şi 9.3).

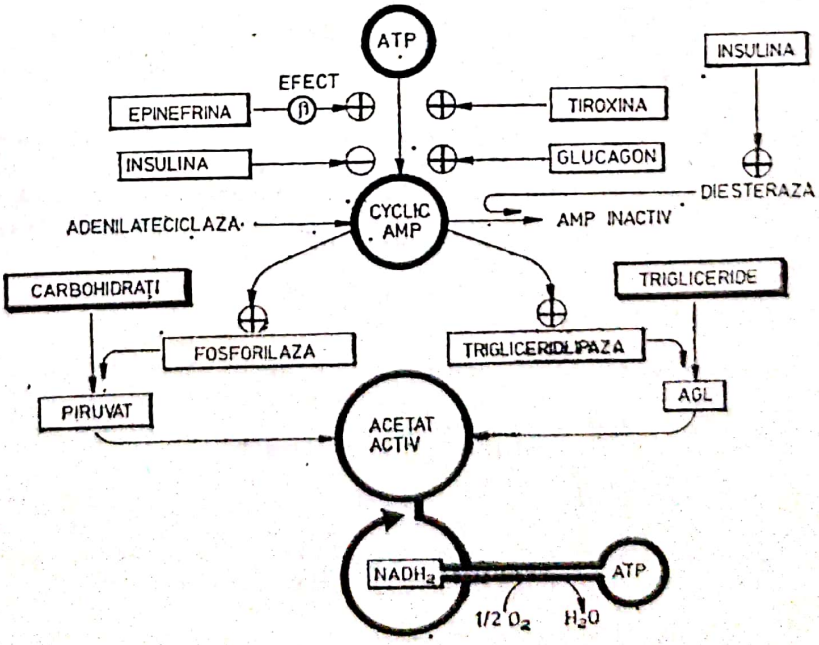


Fig. 8.23. **Activarea hormonală a energogenezei.**

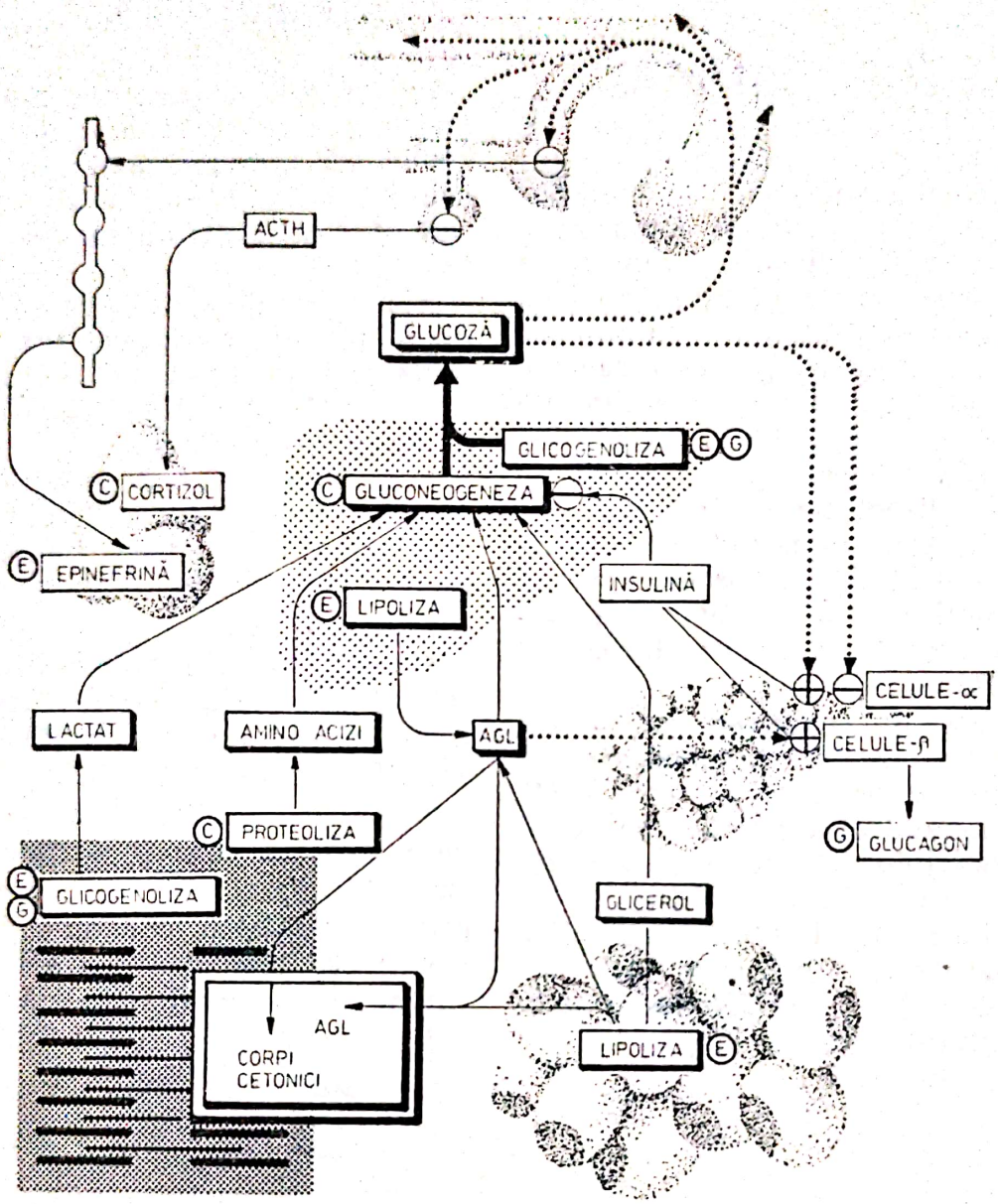


Fig. 8.24. Reglajul intervisceral al combustibililor. Glucagonul *(G)*, epinefrina *(E)* şi cortizolul *(C)* asigură nivelurile sanguine crescute ale glucozei în primele stadii de şoc. Hiperglicemia va inhiba apoi mecanismele care au declanşat-o şi va stimula eliberarea de insulină. Cele două chenare accentuate subliniază combustibilii preferaţi ai neuronilor şi ai carcasei musculare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ACKERMAN, N. B., BRINKLEY, F. B., *Comparison of Effects on Tissue Oxygenation of Hydrogen Oxygen and Intravascular Hydrogen Feroxide*, Surg., 1968, *63*, (2), 285—290.
2. ALTMANN, F. P., ROBERTSON, A., *The Effects of Various Steroids on Pentose-Shunt Dehydrogenase Activity*, Biochem. J., 1970, *118*, (2), 5—6.
3. AMIEL, C., In *Actualités de Physiologie Pathologique*, Masson, Paris, 1970.
4. BATEY, N. R., RAJASINGHAM, M. S., SINGH, C. M., FLEAR, C. T. G., *The Effect of Escherchia Coli Endotoxin on Membrane Permeability in Skeletal Muscle*, Brit. J. Surg., 1907, 57, (11), 851—858.

Scanned with OKEN Scanner

5. BAUM, D., *The Inhibition of Norepinephrine-Stimulated Lipolysis by Acute Hypoxia*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1969, *169*, (1), 87—94.
6. BĂNDILĂ, T., *Echilibrul acidobazic în şocul traumatic*, Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1971.
7. BELLOIU, D. D., *Reglarea 'metabolică' a homeostazei glicemice în cadrul funcţiei generale energogene (Contribuţia 'ciclului acid-gras-glucoză' cu participarea a două elemente tisulare: muşchiul şi ţesutul adipos)*, Viaţa medicală, 1969, XVI, (16), 1125—1134.
8. BELLOIU, D. D., *Rolul ficatului în reglarea 'metabolică' a funcţiei generale energogene*, Viaţa Medicală, 1969, XVI, (20), 1421—1434.
9. BRUN, J., *Urgences respiratoires et cardiopulmonaires*, Masson, Paris, 1966.
10. BUGG, C. E., TEHEWALT, U., *Crystal Structure of Serotonin Picrate, a Donor-Acceptor Complex*, Science, 1970, *170*, (3960), 852—854.
11. CHOFFAT, P., PICARD, J. M., *Hypercapnie et modalités de la ventilation de l'opéré*, Anesth. Anal. Réan., 1970, *27*, (5), 863—870.
12. COBURN, R. F., WALLACE, H. W., ABBOUD, R., *Redistribution of Body Carbon Monoxide after Haemorrhage*, Amer. J. Physiol., 1971, *220*, (4), 868—874.
13. COLMAN, R. F., CHU, R., *The Role of Sulfhydryl Groups in the Catalytic Function of Isocitrate Dehydrogenase: II. Effect of n-ethylmaleimide on Kinetic Properties*, J. Biol. Chem., 1970, *245*, (3), 601—607.
14. COLLINS, J. A., SIMMONS, R. L., JAMES, P. M., *Acid Base Status of Seriously Wounded Combat Casualties: II. Resuscitation with Stored Blood*, Ann. Surg., 1971, *173*, (1), 6—18.
15. COMROE, J. H., *Physiology of Respiration*, Yearbook Medical-Publishers, Chicago Illinois, 1965.
16. CORAN, A. G., BALLANTINE, T. V., HORWITZ, D. L., HERMAN, C. M., *The Effect of Crystalloid Resuscitation in Haemorrhagic Shock on Acid.Base Balance: A Comparison between Normal Saline and Ringer's Lactate Solutions*, Surg., 1971, *69*, (6) 874—880.
17. CĂPĂLNĂ, S., *Biochimie dinamică*, Editura Medicală, Bucureşti, 1973.
18. DAVENPORT, H. W., *ABC de l'équilibre biochimique acido-basique*, Masson, Paris, 1971.
19. FATTORUSSO, V., RITTER, O., *Dictionnaire de Pharmacologie Clinique*, Masson, Paris, 1967.
20. FONNESU, A., *Changes in Energy Transformation as an Early Response to Cell Injury in the Biochemical Response to Injury*, Charles C. Thomas, Springfield, 1960.
21. HALMAGYI, D. F. J., KENNEDY, M., VARGA, D., *Hidden Hypercapnia in Haemorrhagic Hypotension*, Anesthesiol., 1970, *33*, (6), 594—601.
22. HALPERIN, M. L., ROBINSON, B. H., *The Role of the Cytoplasmic Redox Potential in the Control of Fatty Acid Synthesis from Glucose, Pyruvate and Lactate in White Adipose Tissue*, Biochem. J., 1976, *116*, (2), 235—240.
23. HENZEL, J. H., DeWEESE, M. S., RIDENHOUR, G., *Significance of Magnesium and Zinc Metabolism in the Surgical Patient. I. Magnesium*, Arch. Surg., 1967, *95*, (6), 974—990.
24. HENZEL, J. H., DeWEESE, M. S., PORIES, W. J., *II. Zinc*, Arch. Surg., 1967, *95*, (6), 991—999.
25. KINNEY, J. M., *The Effect of Injury on Metabolism*, Brit. J. Surg., 1967, *57*, Lister Centenary Number, 435—447.
26. KITTLE, C. F., AOKI, H., BROWN, E. B., *The Role of pH and CO_2 in the Distribution of Blood Flow*, Surg., 1965, *57*, (1), 138—146.
27. KUELHL, L., SUMSION, E. N., *Turnover of Several Glycolytic Enzymes in Rat Liver*, J. Biol. Chem., 1970, *245*, (24), 6616—6623.
28. LABORIT, H., *Les régulations métaboliques*, Masson, Paris, 1965.
29. LABORIT, H., OLYMPIE, J., *Variations de la lactacidémie, de la pyruvicémie et de la glycémie sous l'action de la L-tyrosine combinée ou non à l'acide folique*, Agressol., 1969, *10*, (5), 387—390.
30. LABORIT, H., LAMOTHE, C., THURET, F., *Action inhibitrice sur la respiration des coupes de tissus du rat (cerveau, foie) d'atmosphères oxygénées sans CO_2. Implications physiopathologiques*, Agressol., 1971, *12*, (2), 105—112.
31. LAMOTHE, C., THURET, F., LABORIT, H., *Action in vitro de la L-tyrosine sur l'activité hexokinasique*, Agressol., 1970, *11*, (1), 21—23.
32. LARDY, H. A., FERGUSON, S. H., *Oxidative Phosphorylation in Mitochondria*, Ann. Rev. Biochem., 1969, *38*, (10), 991.

Scanned with OKEN Scanner

56. POLONOVSKI, M., *Biochimie Médicale*, Masson, Paris, 1969.
57. POYART, C. F., NAHAS, G. G., *Inhibition of Activated Lipolysis by Acidosis*, Molec. Pharmacol., 1968, *4*, (4), 389—401.
58. RANDLE, P. J., GARLAND, P. B., NEWSHOLME, E. A., HALES, C. N., *The Glucose Fatty Acid Cycle. Its Role, Insulin Sensivity and Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus*, Lancet, 1963, *1*, 785—789.
59. ROBINSON, J. S., *Acidosis in Low Flow States*, Int. Anesthesiol. Clin., 1969, *32*, (7), 895—903.
60. ROGNSTAD, R., KATZ, J., *Gluconeogenesis in the Kidney Cortex. Effects of d-Malate and Amino-Oxyacetate*, Biochem. J., 1970, *116*, (3), 483—491.
61. ROTH, E., GOOS, G., LEIMBACH, H., *Metabolism of Brain, Heart, Liver, and Kidney in Haemorrhagic Shock*, Europ. Surg. Res., 1969, *1*, (3), 181—182.
62. RUSH, B. F., HSIEH, J., *In vivo and in vitro Effects of Endotoxin on Tissue Metabolism*, Surg., 1968, *63*, (2), 298—300.
63. SCHEUER, J., STEZOSKI, S. W., *Protective Role of Increased Myocaldial Glycogen Stores in Cardiac Anoxia in the Rat*, Circ. Res., 1970, *27*, (5), 835—849.
64. SCHLOERB, P. R., *Shock and Metabolism*, Surg. Gynec. Obst., 1969, *128*, (2), 315—319.
65. SCHRODER, R., GUMPERT, J. R. W., ELTRINGHAM, W. K., *The Role of the Liver in the Development of Lactic Acidosis in Low Flow States*, Postgrad. Med. J., 1969, *45*, (526), 566—570.
66. SCHUMER, W., *Lactic Acid as a Factor in the Production of Irreversibility in Oligohaemic Shock*, Nature, 1966, *212*, (5067), 1210—1212.
67. SCHUMER, W., *Localisation of the Energy Pathway Block in Shock*, Surg., 1968, *64*, (1), 55—59.
68. SCORPIO, R. M., MASORO, E. J., *Differences between Manganese and Magnesium Ions with Regard to Fatty Acid Biosynthesis, Acetyl-Coenzime a Carboxylase Activity and Malonyl-Coenzime a Decarboxylation*, Biochem. J., 1970, *118*, (3), 391—399.
69. SHIRES, G. T., *Shock and Metabolism*, Surg. Gynec. Obst., 1967, *124*, (2), 284—287.
70. SHOEMAKER, W. C., *Shock: Chemistry, Physiology and Therapy*, Charles C. Thomas Publ., Springfield, Illinois, 1967.
71. SLEEMAN, H. K., JENNINGS, P. B., HARDAWAY, R. M., *Evaluation of Biochemical Changes Associated with Experimental Endotoxemia. I. Transaminase Activity*, Surg., 1967, *61*, (6), 945—950.
72. STAPLES, D. A., *Comparison of Adenosine Triphosphate Levels in Haemorrhagic and Endotoxic Shock in the Rat*, Surg., 1969, *66*, (5), 883—885.
73. STEWART, J .S. S., *Tissue Hypoxia and Metabolic Acidosis; Significant Factors*, Postgrad. Med. J., 1969, *45*, (526), 618—622.
74. ŞUTEU, I., CAFRIŢĂ, A., BUCUR, I. A., *Progrese recente în fiziopatologia metabolismului în şoc*, Revista Sanitară Militară, 1975, *LXXVIII*, (3), 618—625.
75. SWYNGHEDAW, B., HATT, P. Y., *Métabolisme des glucides dans le myocarde*, Press. Méd., 1970, *78*, (6), 211—216.
76. TRIADOU, C., *Bilan du transport des gaz du sang. Intérêt de l'étude des temps de rinçage des secteurs extracellulaires*, Agressol., 1971, *12*, (3), 157—169.
77. TULKENS, P., TROUET, A., VAN HOOF, F., *Immunological Inhibition of Lysosome Function*, Nature (Lond.), 1970, *228*, (5278), 1282—1285.
78. UNGAR, G., *Excitation*, Charles C. Thomas Publ., Springfield, Illinois, 1963.
79. WALKER, W. F., *Acid-Base Balance*, Brit. J. Surg., 1967, *54*, Lister Centenary Number, 452—455.
80. WEBER, B., *Action de la L-tyrosine isolément ou en association sur la consommation d'oxygène du rat*, Agressol., 1969, *10*, (3), 261—263.
81. WEBER. B., LABORIT, H., *Action de fortes doses de tyrosine sur la consommation d'oxygène du rat*, Agressol., 1970, *11*, (1), 67—70.
82. WILSON, M. A., CARCARANO, J., *The Energy Yielding Oxydation of NADH by Fumarate in Submitochondrial Particles of Rat Tissues*, Biochim. Biophys. Acta, 1971, *216*, (1), 54—62.
83. WELL, M. H., *Experimental and Clinical Studies on Lactate and Pyruvate as Indicators of the Severity of Acute Circulatory Failure (Shock)*, Circulation, 1970, *41*, (6), 989—1001.
84. YOUNG, J. W., SHRAGO, E., LARDY, H. A., *Metabolic Control of Enzymes Involved in Lipogenesis and Gluconeogenesis*, Biochem., 1964, (3), 1687—1692.

Scanned with OKEN Scanner

9
CELULA DE ŞOC

„In ciuda dimensiunilor sale reduse, fiecare celulă este, la rîndul său, un organism complex"

ALEXIS CARREL

9.1 Puncte de vedere
9.2 Integrarea celulară a macrosistemului
9.3 Reglările intracelulare
  9.3.1 Răspîntii enzimatice
  9.3.2 Dinamica enzimatică a celulei de şoc
9.4 Organitele celulare
  9.4.1 Nucleul şi codul genetic
  9.4.2 Aparatul membranar
  9.4.3 Aparatul energogen. Mitocondriile
  9.4.4 Aparatul digestiv. Lizozomii
9.5 Aspecte structurale ale celulei de şoc
  9.5.1 Histologia celulei de şoc
  9.5.2 Infrastructura celulei de şoc
9.6 Biofizica celulei de şoc
  9.6.1 Elemente de termodinamică ireversibilă
  9.6.2 Oscilaţii termodinamice în celula de şoc
  9.6.3 Punctele de inflexiune. Terapeutica
  9.6.4 Hotarul reversibil-ireversibil la nivel celular
Bibliografie selectivă

9.1 PUNCTE DE VEDERE

Dacă pentru stabilirea diagnosticului imediat al stării de şoc clinicianului îi sînt suficiente criteriile hemodinamice, în schimb — pentru a fi eficient — tratamentul trebuie de la început să ţintească şi celula. Toate modificările genetice, cibernetice şi metabolice tratate în capitolele 3, 4 şi 8 se desfăşoară în realitate în spaţiul *celulei şocate*. Nu este exagerat să se vorbească în prezent de un *eritrocit de şoc*, de un *neuron de şoc*, de un *hepatocit de şoc etc.*, acestea fiind unele dintre celulele ce joacă roluri-cheie în stările de şoc. Dirijarea cercetării în acest mod cîştigă în profunzime, iar integrarea rezultatelor în ansamblul organismului nu are decît de profitat. Au fost prezentate particularităţile metabolice ale cîtorva dintre celulele vitale: neuronul (vezi 4.4), miocardocitul (vezi 5.2.2), eritrocitul şi trombocitul (vezi 7.2).

De această dată se va aborda celula la modul general, ca scenă lezională a stării de şoc.

Scanned with OKEN Scanner

Lupta reală de anihilare a undei negative a şocului se duce în spaţiul celular; codul genetic nuclear exprimă supraefortul celulei prin registrele operonale alertate de informaţia şocogenă. Ca urmare, sînt restructurate catenele enzimatice şi biciuită energogeneza, încercîndu-se maximum pentru a salva totul. Dar celula pleacă la o luptă inegală, pentru că de la început ea este încătuşată de deficitul de oxigen; obişnuită prin evoluţie să-l primească din afară şi să-l folosească la un randament respirator crescut, celula umană şocată este forţată *să facă efort în hipoxie*. Aceasta înseamnă o întoarcere filogenetică la fermentaţie, al cărui randament insuficient este binecunoscut. Fermentaţia presupune inversări de rute metabolice şi acumulări periculoase de deşeuri ireductibile.

Fermentaţia excesivă este limitată în timp şi periclitantă pentru viaţa celulei, fiindcă acesta este de fapt şocul: *o solicitare peste limitele elasticităţii adaptative ale oscilaţiilor postagresive (Anfinsen, Baglioni, Dobzhansky)*.

Blocajele metabolice ce se produc în catenele enzimatice vor „regurgita" glucoza, vor acumula potasiu, vor provoca edem celular şi mitocondrial, vor deteriora sistemul termodinamic membranar şi vor deschide porţile în faţa hidrolazelor lizozomiale, care-şi vor digera „celula-mamă". *Modul cum îşi realizează celula, luată separat, lupta endogenă antişoc echivalează cu o adevărată sinucidere*. Pentru organism sacrificiul celular regional poate fi eventual folositor, însă numai atît timp cît suma sacrificiilor celulare nu dezechilibrează ansamblul. Starea de şoc generează însă întotdeauna leziuni celulare sumative la nivelul insuficienţelor de organ.

În prezent, susţinerea terapeutică a celulei şocate, „reanimarea" ei, trebuie să devină obiectivul principal al clinicianului. De fapt, prin tratamentul celulei de şoc nu se înţelege neapărat reanimarea directă a lanţurilor enzimatice intramitocondriale sau refacerea ciberneticii operonilor codului genetic, deoarece multe dintre aceste obiective nu pot fi încă realizate.

Dar trebuie bine înţeles că şi numai simpla normalizare a perfuziei celulare îi oferă acesteia posibilitatea să-şi descarce protonii şi să se „lupte cu şocul" în condiţii mai puţin vitrege.

9.2 INTEGRAREA CELULARĂ A MACROSISTEMULUI

Laborit sugera că distrugerea cîtorva celule dintr-o cultură de ţesut le lasă indiferente pe celelalte, deoarece între celulele din cultură nu există o corelaţie strînsă.

Organismul uman reprezintă însă *o colonie celulară organizată şi ierarhizată*, în care fiecare element specializat este conectat funcţional cu toate celelalte printr-un sistem cibernetic de reglaj, care are drept ţel realizarea eficacităţii onto şi filogenetice a ansamblului. Particularităţile termodinamice ale mediului exterior variază în mod obişnuit pe o scală, despre care organismul uman este *avizat* filogenetic. Schimburile permanente de energie şi de substanţă ca şi reajustările continue ale circuitelor homeostazice alcătuiesc sursa dezechilibrului optimal care menţine viaţa *(Brachet, Pilet, Policard)*.

Scanned with OKEN Scanner

Totalitatea schimburilor materiale este dispersată în fluidul *mediului intern intercelular*, care scaldă unităţile celulare, ce conţin la rîndul lor *adevăratul mediu intim intracelular*. Tocmai acest mediu *intracelular* trebuie susţinut în lupta cu starea de şoc şi nu numai mediul intern clasic, care nu este decît o reflectare — adesea nesincronizată şi infidelă — a suferinţei celulare. Aşa se explică de ce nu s-a obţinut pînă acum niciodată, în clinică, depăşirea unei stări de şoc prin simpla refacere volemică a fluidului mediului intern clasic (intercelular).

Asociate funcţional, celulele alcătuiesc sisteme predominant energetice (digestiv, respirator, osteomuscular) şi predominant informaţionale (neuroendocrin, reticuloendotelial, colagenic, circulator, reproductiv), a căror coordonare urmăreşte — cu finalitate cibernetica — obţinerea eficacităţii macroorganismului.

Celula şocată, ca unitate funcţională, este cheia înţelegerii întregului fenomen la nivelul ansamblului ; în mod obişnuit, un flux continuu de electroni şi protoni străbate spaţiul celular. Dehidrogenînd nutrimentele, celula obţine atomii de hidrogen, pe care îi oxidează, smulgîndu-le electronii şi lăsîndu-i sub formă de protoni ; electronii sînt încărcaţi de citocromi pe oxigenul ajuns în celulă după un drum destul de sinuos. Toate aceste fluxuri de substanţă asigură eliberarea discretă de energie, care explică şi susţine întreaga viaţă a celulei.

Orice tulburare brutală şi de o intensitate critică a acestor fluxuri de substanţă şi energie conduce la o stare de şoc. Timpul de instalare poate fi supraacut (de exemplu, blocajul citocromilor cu cianuri), cînd şocul nu are timp să apară, pînă la foarte lent (denutriţie cu aport insuficient de atomi de hidrogen), cînd apare în discuţie termenul de şoc cronic. Din fig. 9.1 rezultă că lipsa de hidrogen nu se instalează niciodată brusc, deoarece în depozitele celulare se găseşte o sursă endogenă bogată. În schimb, deoarece celula nu-şi poate face rezerve de oxigen, orice cauză care suprimă aportul acestuia la mitocondrie conduce la devierea liniilor metabolice în condiţii anaerobiotice, suferinţă limitată în timp.

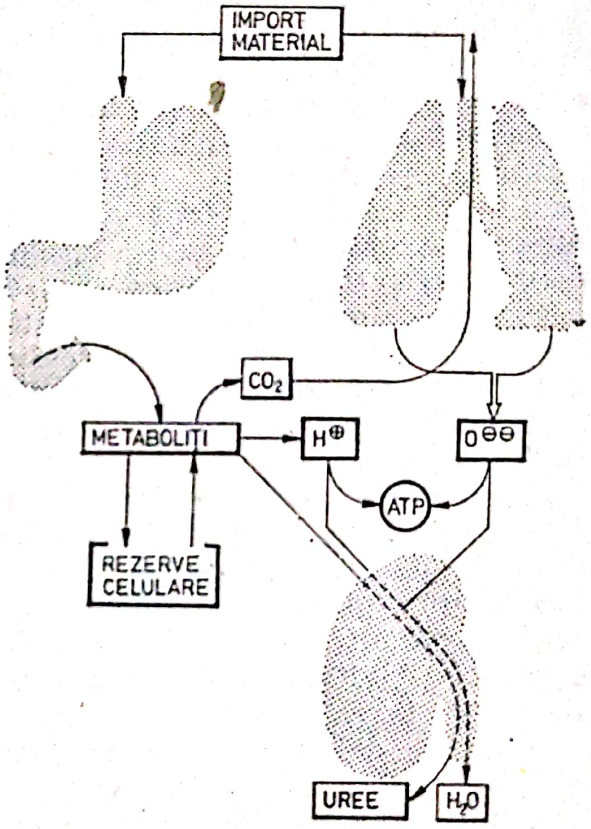


Fig. 9.1. Circulaţia ionilor de hidrogen şi de oxigen în organismul uman.

Compoziţia bogată în magneziu şi potasiu a oceanelor precambriene

în care a apărut viaţa se regăseşte parţial în fluidul intracelular, adevăratul mediu intim, în care se consumă metabolismul celular. Spaţiul celular este, la rîndul său, multicompartimentat, prin graniţe membranare, în variate sectoare intracelulare cu echipament enzimatic şi compoziţie hidroionică distinctă.

Celula dispune de un complex sistem de control al homeostaziei intercompartimentale, ale cărui mecanisme de reglaj sînt pe cale de elucidare prin analogii filogenetice remarcabile. De exemplu, dacă *AMP*-ul ciclic este un *hormon* intracelular reglant al metabolismului carbohidraţilor bacteriilor, la macroorganisme *AMP*-ul ciclic a devenit un *instrument final* al acţiunii hormonilor circulanţi.

Homeostazia extracelulară este dezvoltarea evoluţionistă a celei intracelulare. Dacă fiecare celulă dispune de un sistem homeostazic care-i permite o existenţă individuală, coloniile celulare beneficiază de mecanisme integrative suplimentare. Celulele comunică între ele în două moduri fundamentale: prin hormoni şi prin contiguitatea arhitectonicii tisulare, bazată în special pe fenomenul polarizării celulare *(Baulieu, Williams).*

Homeostazia intra şi extracelulară este capabilă să dea „răspunsuri anticipate", care joacă un mare rol în stările de şoc. Cele mai bune exemple sînt eliberarea catecolaminelor, care precede efortul fizic, şi activarea în stările de şoc a fosforilazei prin *AMP*-ul ciclic, activare ce ia startul înaintea apariţiei catecolaminelor (nevoile suplimentare energogene fiind astfel anticipate prin debutul glicogenolizei şi glicolizei).

9.3 REGLĂRILE INTRACELULARE

În restructurările enzimatice acţionează cu prioritate cîteva sisteme de control intracelular [49, 53, 64, 77];

- reierarhizarea complexelor multienzimatice;
- controlul fluxului de metaboliţi prin membrane;
- acţiunea bateriilor enzimatice dirijată pe compartimente;
- reglarea concentraţiei enzimatice prin gena corespondentă enzimei;
- controlul metabolic (presupune transformarea reglatorului chimic în reacţiile următoare);
- controlul alosteric (reglatorul nu se consumă);
- controlul prin izoenzime.

Controlul hormonal (pe receptorii mitocondriali, reticulari sau intranucleari) aparţine categoriei *f*, controlul energogenezei prin *AMP*-ciclic aparţine categoriilor *e* şi *f*, relaţia $NADH_2 \rightleftharpoons NADPH_2$ categoriei *c*, fluxul transmitocondrial al *ATP*, *ADP* şi HPO_4^{--} categoriei *a* etc. (vezi 3.8 şi 8.3.7).

9.3.1 RĂSPÎNTII ENZIMATICE

Cîteva exemple de reglaj caracteristice comportamentului celular în şoc sînt următoarele:

Reglarea catenelor enzimatice se realizează prin acţiunea combinată pe cîteva „enzime-cheie" a precursorilor produsului final şi a unor substanţe de integrare cu alte linii enzimatice. Această reglare complexă este posibilă datorită multiplelor sedii alosterice ale enzimelor. De exemplu, *FFK* este stimulată de produsul final al acţiunii sale (fructozodifosfatul) printr-o retroacţiune

Scanned with OKEN Scanner

pozitivă. Este deci o enzimă de avalanşă *(runaway)*, iar acumularea în şoc de fructozodifosfat semnalează că glicoliza este sistemul energogen celular suprasolicitat. Numai citratul extramitocondrial şi *ATP*-ul (produs de un ciclu *EMK-COF* viabil) pot stopa *FFK*, ceea ce în celula şocată nu se întîmplă, linia *EMK-COF* fiind sacrificată (fig. 8.20).

Corelaţia catenă enzimatică-compartiment membranar este ilustrată de oxidarea fosforilantă. Secvenţa şi cinetica reacţiilor de transport electronic sînt dictate de dispunerea sistemelor redox pe crestele mitocondriale, $NADH_2$, format în ciclul *Krebs*, este inaccesibil sistemelor enzimatice din citosol, deoarece este dirijat numai spre catena de oxidare în mitocondrie. El poate fi însă transhidrogenat în $NADPH_2$ intramitocondrial; acesta din urmă este un cofactor-cheie în sinteza lipidelor şi steroizilor. În şoc $NADH_2$ nu intră nici în catena de oxidare-fosforilare (aceasta fiind blocată de lipsa oxigenului) şi nu este dirijat nici spre sinteze (nu există *ATP*). $NADH_2$-ul acumulat va bloca ciclul *Krebs* şi în cele din urmă şi glicoliza (fig. 8.20).

Reacţia de trecere a acidului adenozindifosforic în acid adenozintrifosforic ($ADP + HPO_4^{--} \rightleftharpoons ATP + OH^-$) are loc tot în mitocondrie. *ADP* şi fosfatul anorganic intră în mitocondrie prin cărăuşii membranari, iar *ATP* pleacă în acelaşi mod. Traversarea este însă modificată sau/şi stopată prin sistarea în şoc a funcţiilor membranare de tranzit [19].

Raportul constant $(ATP)/(ADP\text{-}AMP)^2$ este sub comanda adenilatkinazei. În mod normal *AMP* este în proporţie de 1/10 pînă la 1/100 din *ATP*. O mică reducere a *ATP* va determina sporirea masivă a concentraţiei *AMP*, care va inhiba fructozodifasfataza şi va stimula *FFK* pentru refacerea cantităţii de *ATP*. *AMP* blochează şi fosfoenolpiruvatcarbokinaza, enzimă strategică în neoglucogeneză, stimulînd în schimb fosforilaza.

AMP este considerat şi ca primul factor de creştere a permeabilităţii membranare pentru glucoză.

În şoc, consumul rapid de *ATP* conduce la acumularea unor cantităţi uriaşe de *AMP*, cu toate calităţile sale stimulante ale energogenezei. Dar biciuirea glicolitică pe care o realizează *AMP* va agrava acumularea ca deşeu a acidului lactic, cu efecte de acestă dată pe sistemul energogen glicolitic (fig. 9.2).

Izoenzimele conduc aceeaşi reacţie, controlată, însă de factori dife-

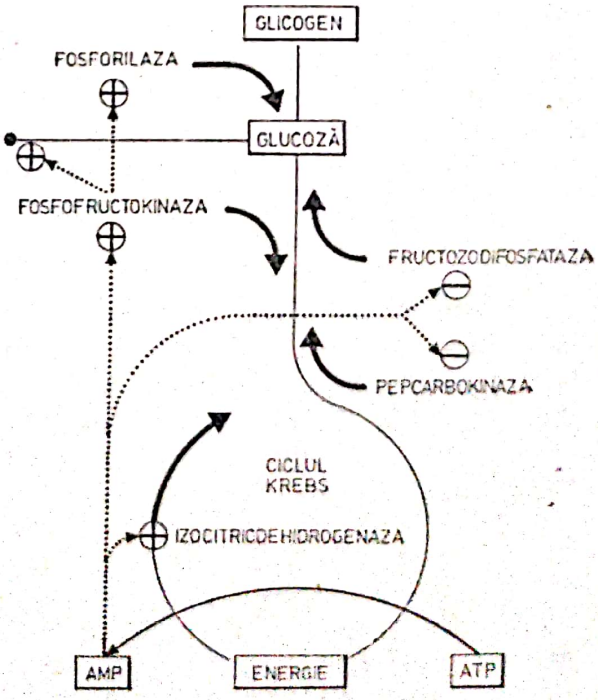


Fig. 9.2. Adenilaţii şi catenele enzimatice.

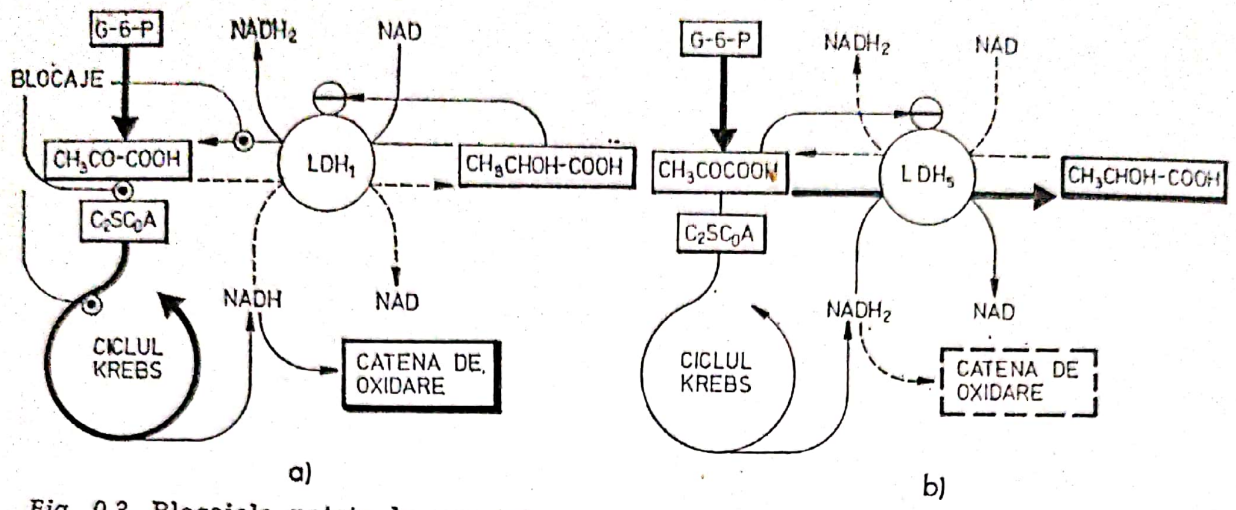


Fig. 9.3. Blocajele notate la punctul *a* conduc la situaţia ilustrată la punctul *b.*

riţi. Exemple sînt reacţiile reversibile ale glicolizei şi gluconeogenezei, în care pot interveni fie două enzime distincte (*FFK* şi fructozodifosfataza, fie două izoenzime ale aldolazei. În şoc această „suveică" centrală a catenei *Embden-Meyerhof* este suprasolicitată în ambele sensuri (fig. 8.16).

Dar răspîntia centrală a stării de şoc este la capătul distal al glicolizei şi este reglată de izoenzimele lacticdehidrogenazei. Cele 5 izoenzime ale *LDH* sînt răspîndite şi activate polimorf, după ţesutul şi specia căreia aparţin, dar şi după starea funcţională sau patologică a celulei. LDH_1 şi LDH_2 sînt modele izoenzimatice de tip anionic, migrează electroforetic rapid şi sînt tipice pentru celulele care respiră — caracterizate printr-un potenţial redox crescut (rH=7-23) — sau aşa-numitele structuri *B* (neuroni, tubulociţi, miocitul miocardic etc.). LDH_5 şi LDH_4 au modelul izoenzimatic de tip cationic, migrează lent şi sînt tipice pentru celulele care pot executa şi fermentaţie (rH = 1-13), adică pentru structurile *A* (nevroglii, miociţi netezi şi striaţi, leucocite etc.) (vezi 8.2.1). *LDH* este o enzimă care reglează la graniţa citosol-mitocondrie, răscrucea fundamentală a energogenezei celulare. În aerobioză modelul anionic LDH_1, asigură dehidrogenarea lactatului în piruvat şi acumularea de $NADH_2$, care poate fi ars în catena de oxidare (acumularea de acid lactic blochează LDH_1). În anaerobioză acţionează mai ales modelul cationic LDH_5, care permite acumularea de lactat (prin hidrogenarea acidului piruvic); acest model cationic nu mai este inhibat de acidul lactic, ci de acidul piruvic şi de scăderea concentraţiilor compuşilor ciclului *Krebs* (fig. 9.3). Este o mai profundă explicaţie a blocului anoxibiotic al *LDH* întrevăzut de *Schumer* [73].

9.3.2 DINAMICA ENZIMATICĂ A CELULEI DE ŞOC

Pe catenele enzimatice acţionează pulsatil *feed-back*-uri pozitive şi negative, oscilaţiile metabolice fiind expresia cea mai evidentă a *orologiului biologic*; şocul accelerează, forţează şi chiar brutalizează aceste oscilaţii, deteriorînd în cele din

urmă mecanismele fine ale „orologiului vital". În metabolismul energogen al celulei şocate există cîteva răspîntii unde *oscilaţiile activităţii enzimatice* sînt mai evidente; acestea sînt dealtfel şi nodurile biochimice critice în evoluţia stării de şoc spre ireversibilitate (fig. 9.4).

La cîini, şocul experimental mixt (hemoragic şi traumatic), produs prin metoda *Wiggers* modificată, a permis să se determine histoenzimologic evoluţia enzimelor reprezentative ale glicogenolizei, glicolizei, ciclului *Krebs* şi catenei de oxidare-fosforilare în etapele reversibilă şi ireversibilă ale şocului, precum şi să se surprindă *oscilaţiile enzimatice* ale întregului lanţ energogen (vezi 2.10) [77]. Înainte de şocare atît cîinii care ulterior au fost „protejaţi" cu cortizon şi Levomepromazină, cît şi cîinii „neprotejaţi" au prezentat activităţi enzimatice asemănătoare în ficat şi în rinichi şi corespunzătoare unui *status* funcţional obişnuit; s-au remarcat predominanţa ciclului *Krebs*

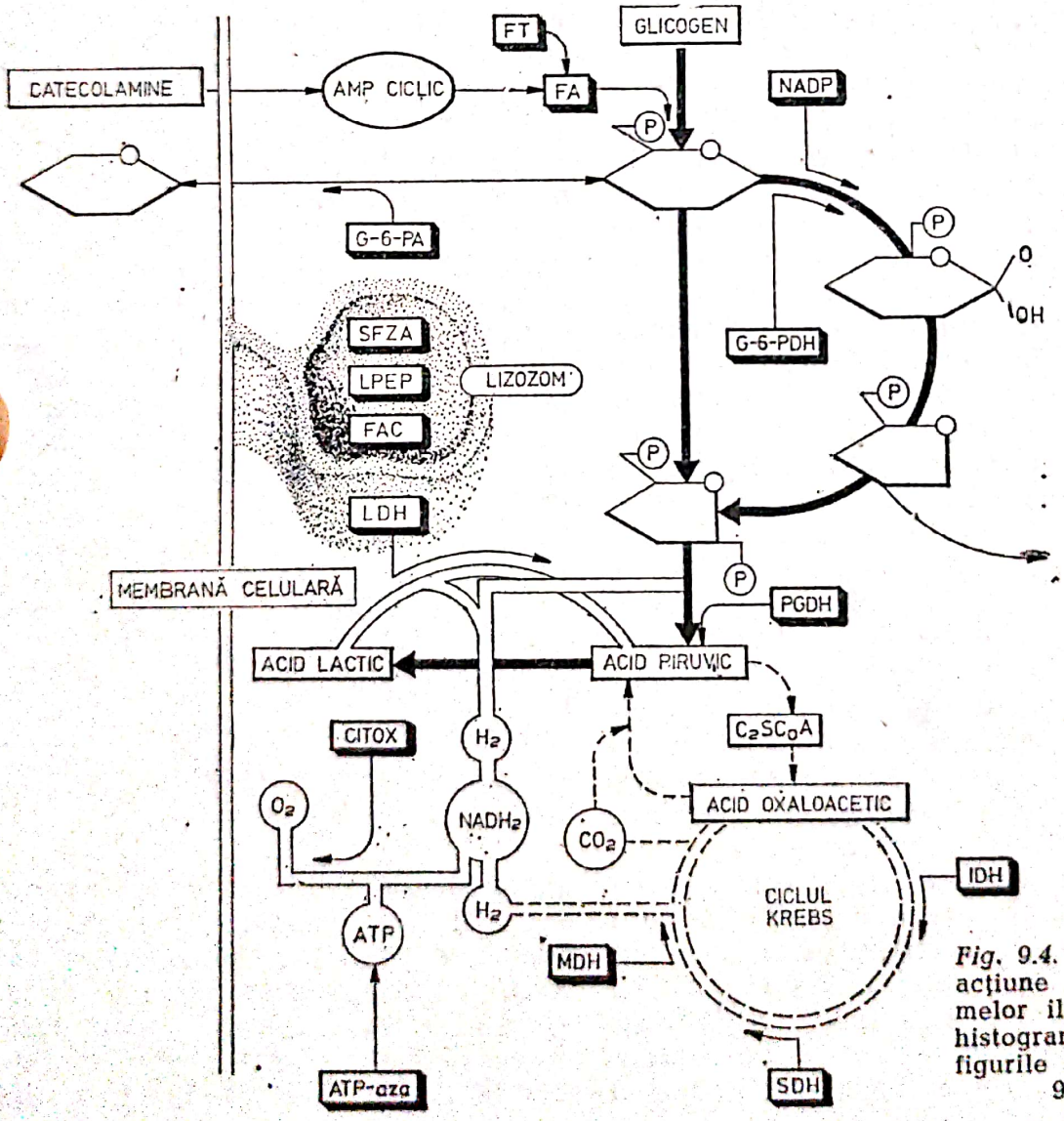


Fig. 9.4. Locul de acţiune al enzimelor ilustrate în histogramele din figurile 9.5, 9.6 şi 9.7.

Scanned with OKEN Scanner

faţă de glicoliză, catena de oxidare-fosforilare activă şi prezenţa foarte discretă a cîtorva hidrolaze (fig. 9.5). S-a produs apoi o stare de şoc cu menţinerea *PA* între 70 şi 60 mm Hg timp de 60 minute; la jumătatea acestui interval la o parte din animale s-au administrat substanţele protectoare amintite în megadoze (vezi 2.10). Activităţile enzimatice după o oră de la debutul şocului (considerînd că etapa aparţine fazei de *reversibilitate)* sînt prezentate în fig. 9.6. Activarea glicogenolizei şi a glicolizei faţă de „inhibiţia" enzimelor ciclului *Krebs* la animalele neprotejate este evidentă; metabolismul acestora efectuează adevăratul *efort energogen glicolitic,* specific şocului, „arzînd" toată glucoza intracelulară de care dispune (glucozo-6-fosfataza, enzimă care asigură scoaterea glucozei din celule, are o activitate minimă). Catena de oxidare face şi ea un efort vizibil, consumînd cu aviditate puţinul oxigen pe care îl poate extrage periferic. *ATP*-aza este activă, deoarece „desface" energia celui mai bogat energetic dintre adenilaţi, *ATP*-ul. Dar evenimentul, remarcabil prin precocitatea lui, este activitatea intensă încă din această fază a celor trei hidrolaze cercetate. *Întregul spectru enzimatic descris este caracteristic metabolismului de efort energogen al unei celule de şoc în faza reversibilă.*

În contrast evident cu celula de şoc neprotejată, se prezintă „celula de şoc protejată", care, în general,

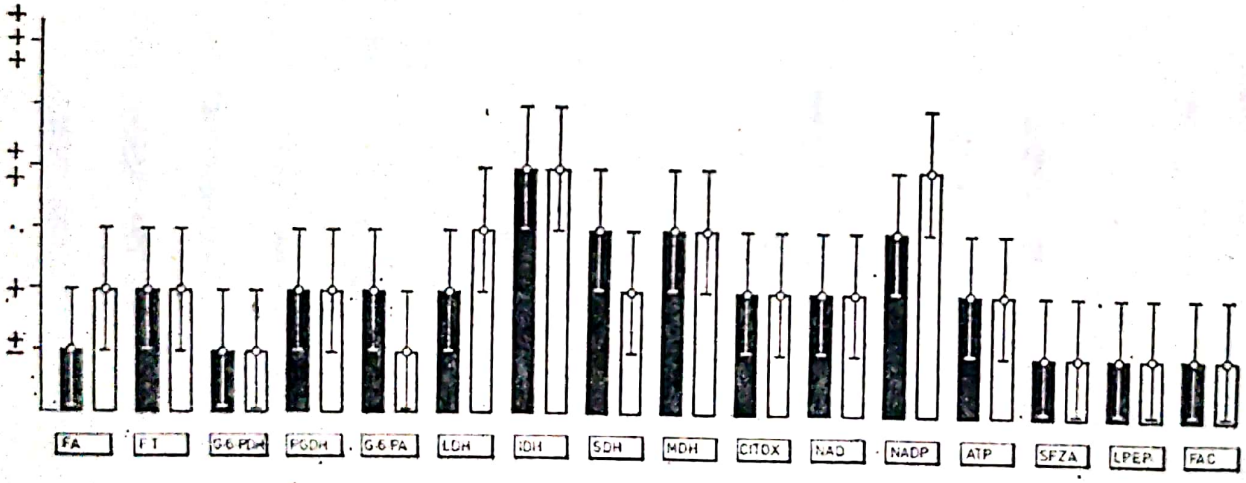


Fig. 9.5. Aspectul enzimatic al situaţiei de plecare (experiment, şoc acut mixt, la cîine). Histogramele de culoare închisă aparţin animalelor „neprotejate".

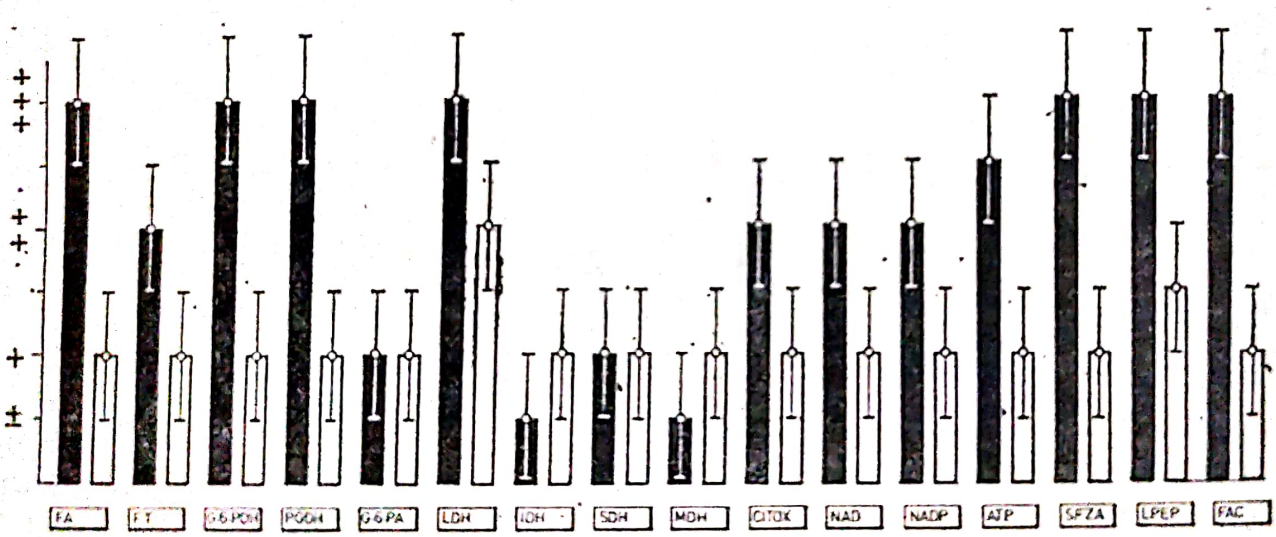
îşi menţine echilibrul enzimatic al situaţiei de plecare (fig. 9.6).

După prelungirea stării de şoc timp de încă o oră (la valori ale *PA* de 40-30 mm Hg) s-a efectuat a treia recoltare (fig. 9.7). Celula de şoc reală (neprotejată) este de această dată *epuizată enzimatic*; activităţile glicogenolizei, glicolizei şi catenei de oxidare sînt insuficiente. *ATP*-aza nu mai are ce să cliveze, *ATP-ul* fiind consumat în totalitate. Glucozo-6-fosfataza îşi creşte de această dată activitatea, realizînd „regurgitarea" glucozei din celula incapabilă de a o folosi. Este impresionantă activitatea intensă a hidrolazelor, care se găsesc în timpul lor de acţiune maximă *(faza de ireversibilitate metabolică a celulei şocate)*, cînd acidoza oferă condiţii ideale autodigestiei *(Gurd)*.

Acelaşi contrast semnificativ se întîlneşte la *celula protejată*, în care activităţile enzimatice sînt menţinute într-o stare încă mulţumitoare. Semnificaţia deosebită a acestei protecţii nu constă atît în drogurile folosite, cît mai ales în faptul că *demonstrează posibilitatea reală a terapeuticii de a susţine sistemele membranar şi enzimatic ale celulei de şoc.*

În fig. 9.8 sînt prezentate cîteva imagini comparative ale activităţii unor dehidrogenaze în celulele protejate şi neprotejate.

Aceeaşi evoluţie oscilantă a enzimelor se poate urmări şi extracelular, prin dozări biochimice plasmatice (vezi 2.10).



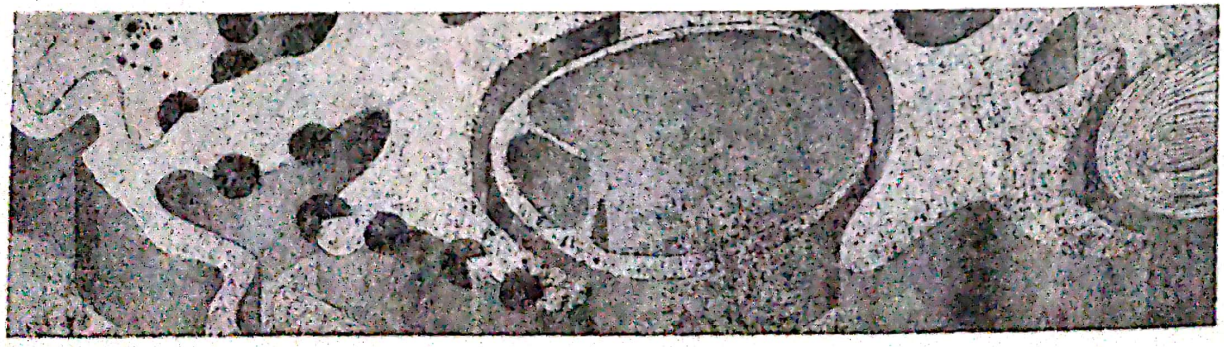


Fig. 9.6. Aspectul enzimatic al etapei de şoc reversibil (experimental).

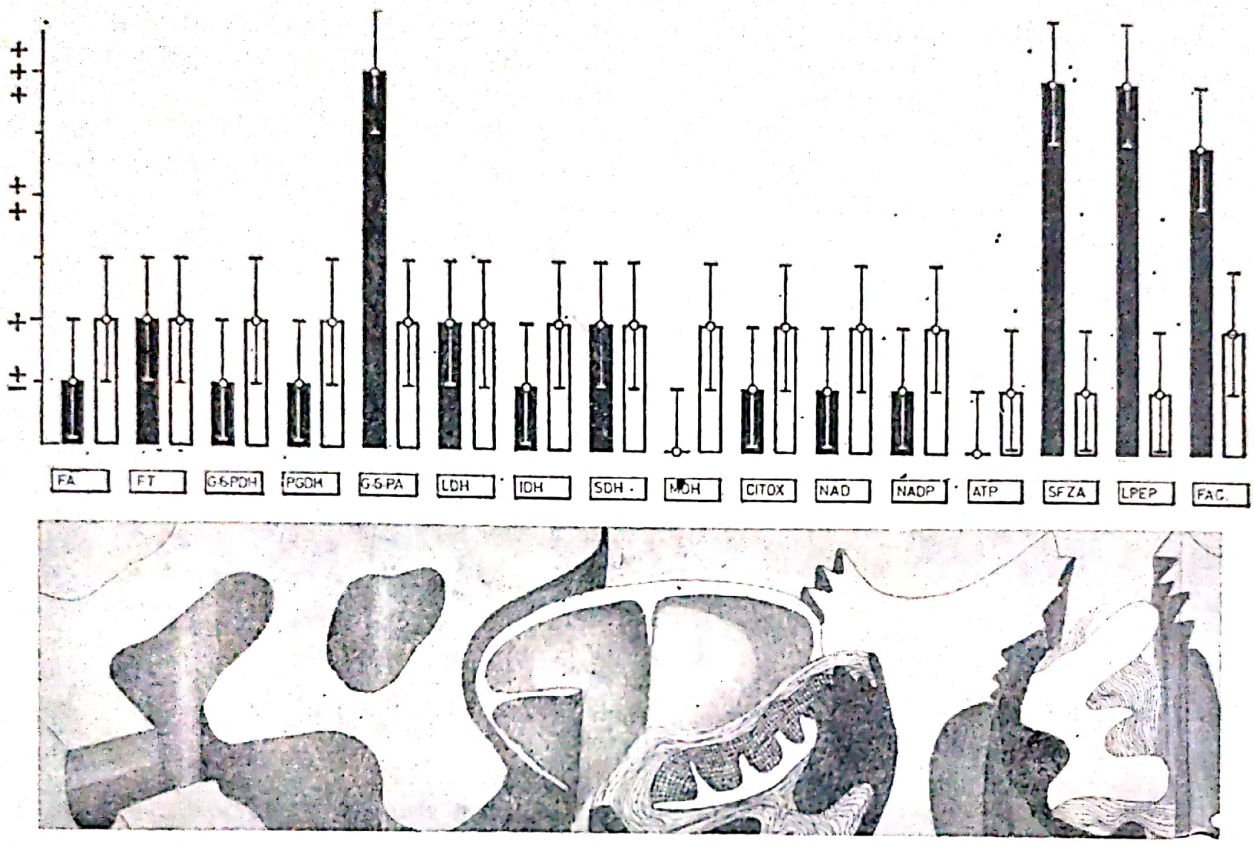


Fig. 9.7. Aspectul enzimatic al etapei de şoc ireversibil (experimental).

9.4 ORGANITELE CELULARE

Datele de citologie, biochimie şi genetică au revoluţionat tabloul structurilor şi funcţiilor celulare. S-a clarificat arhitectura elementară a organitelor intracelulare (fig. 9.9 şi 9.10). Au fost definite regiuni funcţionale celulare specializate şi s-a înţeles că reţeaua membranară este cheia întregii organizări intracelulare ; cutele membranei delimitează compartimentele intracelulare cu compoziţii, ionică şi enzimatică, distincte [11, 18, 24, 29, 63, 64, 78].

Organitele celulare au rezistenţe diferite la şoc. La cîine, ligatura pentru 60 minute a arterei mezenterice a permis o eşalonare a suferinţei organitelor celulare : la 30 minute apar leziuni mitocondriale, apoi dezorganizarea reticulului, a nucleului şi, în final, a lizozomilor [2]. Sensibilităţile diferite ale organitelor îşi au explicaţia în concentraţiile variabile de protoni care condiţionează funcţionalitatea fiecăruia ; în timp ce în citosol *p*H-ul este de 6-5, acizii nucleici coboară în carioplasmă *p*H-ul la 5-4, iar în lizozomi scala *p*H-ului este foarte largă, atingînd şi zona alcalină (8,5-5,5). Aşa se explică de ce acidoza intracelulară de şoc atacă mai tîrziu nucleul, dar de la *p*H = 5,5 începe coroziunea sacilor lizozomiali, cei mai sensibili la aciditate. Parafrazîndu-l pe *Claude Bernard*, se poate spune că subsistemele celulare trăiesc în ansamblu, dar mor separat, moartea celulară fiind rezultanta alterării cooperării organitelor sale.

Între compartimentele celulare au loc continuu reglaje intrinseci, conectate informațional la mesagerii umorali extrinseci ce asigură unitatea macrosistemului organismului uman. În stările de șoc, fie reglajele extracelulare sînt afectate inițial (toate șocurile hipovolemice tipice), fie reglajele intracelulare sînt primele dezorganizate (variantele șocului septic.)

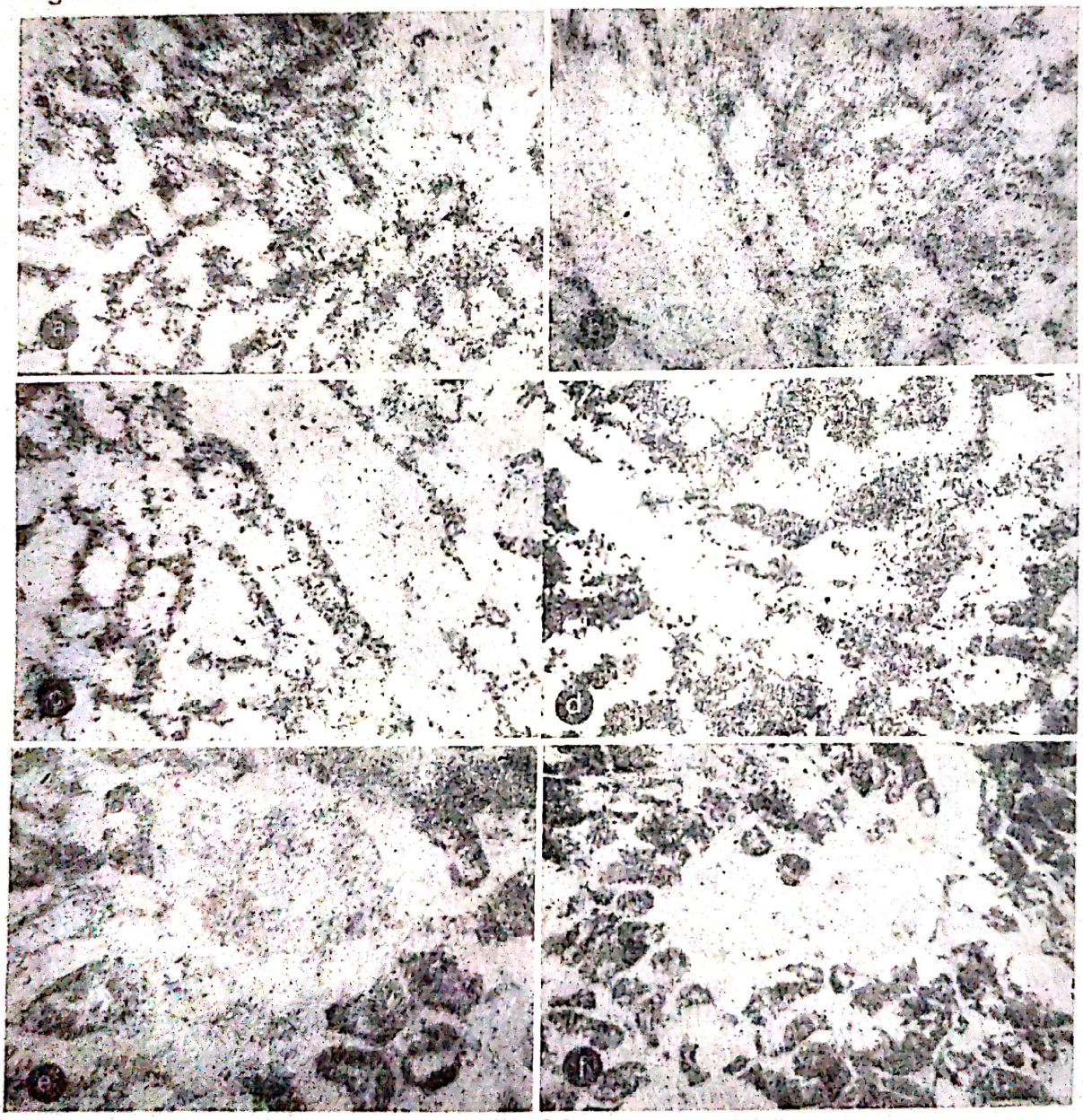


Fig. 9.8 :

a — ficat (cîine protejat). Etapa de șoc reversibil. Activitate intens pozitivă a succindehidrogenazei ; *b* — ficat (cîine neprotejat). Etapa de șoc reversibil. Activitate pozitivă a succinicdehidrogenazei ; *c* — ficat (cîine protejat). Etapa de șoc reversibil, Activitate pozitivă și slab pozitivă a fosfogliceraldehiddehidrogenazei ; *d* — ficat (cîine neprotejat). Etapa de șoc reversibil. Activitate foarte intens pozitivă a fosfogliceraldehiddehidrogenazei ; *e* — rinichi (cîine protejat). Etapa de șoc reversibil. Reacție pozitivă (tubi renali) și slab pozitivă (glomerulii) a lacticdehidrogenazei ; *f* — rinichi (cîine neprotejat). Etapa de șoc reversibil. Reacție intens pozitivă în tubii renali pentru lacticdehidrogenază.

Scanned with OKEN Scanner

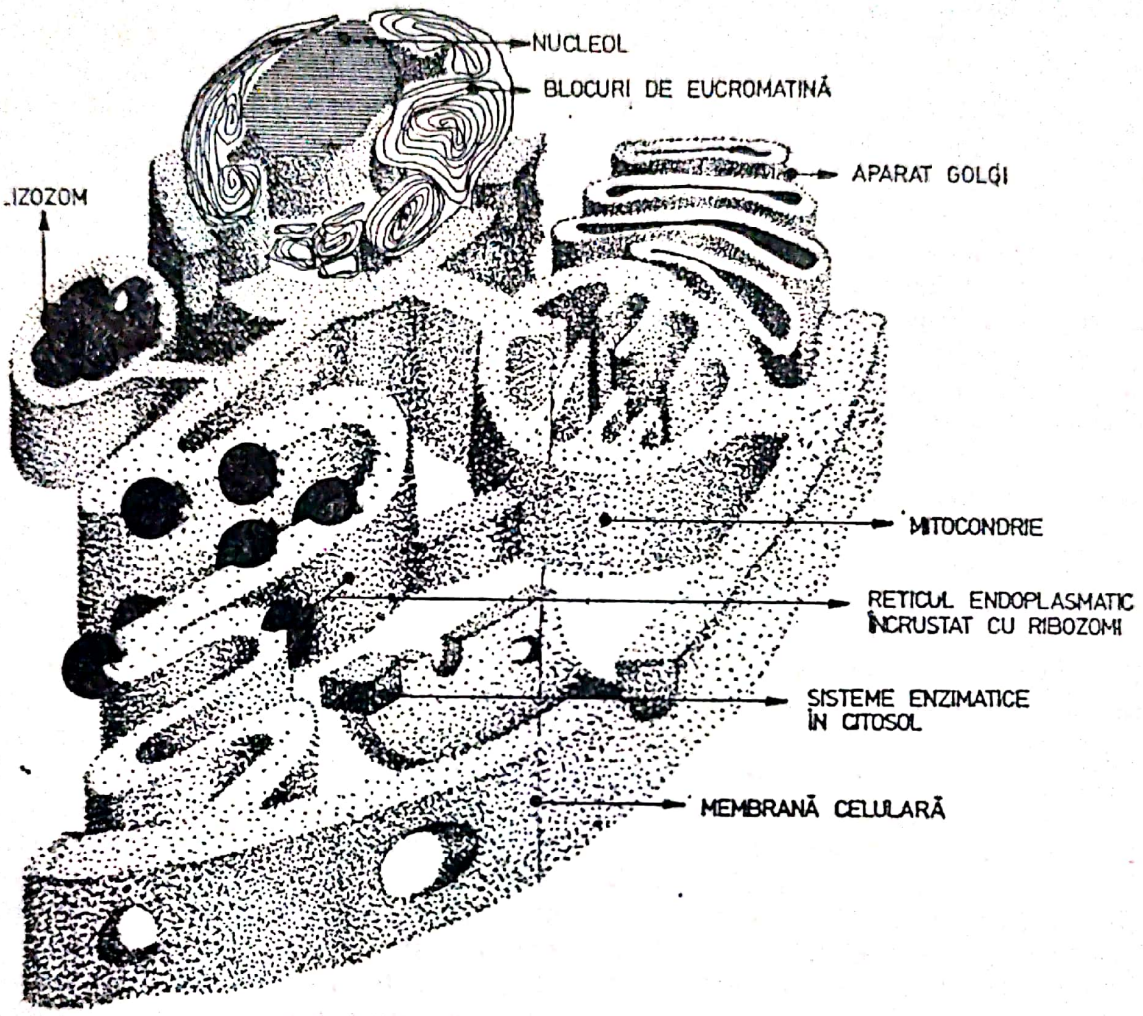


Fig. 9.9. **Aspectul organitelor într-o celulă normală.**

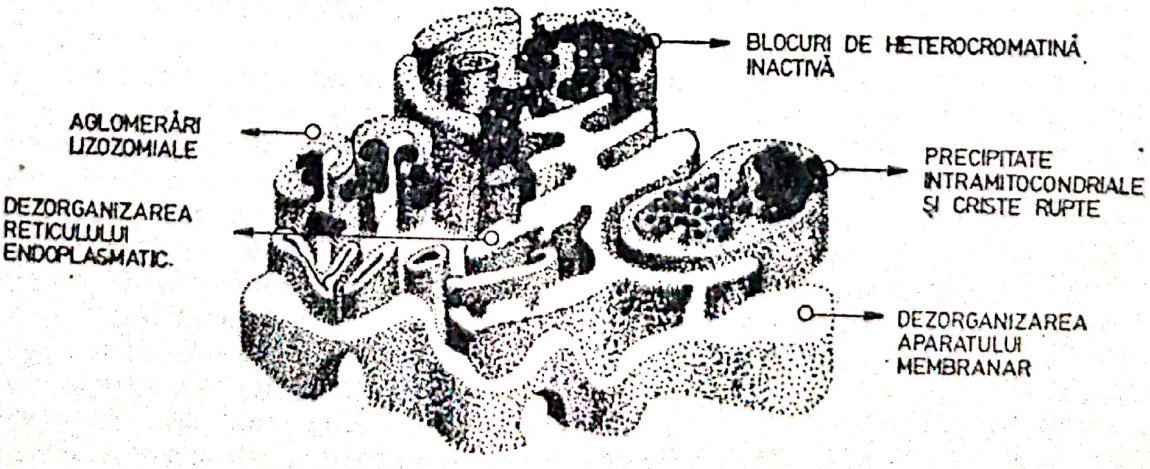


Fig. 9.10. **Aspectul dezorganizat al organitelor dintr-o celulă şocată.**

Scanned with OKEN Scanner

9.4.1 NUCLEUL ŞI CODUL GENETIC

Codul genetic este adevărata matrice vitală. În mod normal, numai un număr restrîns de gene operonale sînt active la un moment dat şi într-o anumită populaţie celulară. Toate celulele conţin însă întregul potenţial genetic al speciei căreia aparţin, potenţial ce poate fi activat oricînd de modificările aportului alimentar, de hormoni, de concentraţii ionice etc. (vezi 3.7 şi 4.8). Integritatea morfofuncţională a codului genetic este obligatorie pentru susţinerea celulei şocate. La vîrstnici şi la purtătorii de leziuni genice sau chiar cromozomiale este tulburată cibernetica codului genetic, ceea ce afectează întreaga energetică celulară [35, 82].

Codul genetic este conducătorul „federaţiei" organitelor intracelulare, sincronizînd bateriile enzimatice şi lojările membranare ; el primeşte în plin lovitura energetică a agentului şocogen şi va încerca o adaptare rapidă, care de cele mai multe ori — în cazul şocului — îi depăşeşte posibilităţile, obligîndu-l la sacrificii irecuperabile. În şoc, genomul măreşte enorm debitul (*output*-ul operonilor săi, forţînd subsistemele energogenetice şi restructurînd de fapt nivelurile surselor de entropie celulară *(Pullman, Dobzhansky)*.

Dar alfabetul codului genetic — — acizii nucleici — este aspru şi foarte repede sancţionat ; sub 6 minute de la debutul stării de şoc s-au decelat sistemic, prin metode imunochimice, anticorpi anti-*ADN*, cu un titru maxim la 3 ore. La supravieţuitori titrurile s-au menţinut încă crescute cîteva luni. Aceste date au fost stabilite în şocuri experimentale hemoragice şi bacteriene şi apoi şi în clinica umană [42, 73, 78]. Dintre nucleotizi, citozina şi guanina au dovedit antigenicitatea cea mai pronunţată. La un lot clinic, pentru 30 din 40 de şocaţi — cercetaţi prin teste de inhibiţie hemaglutinantă şi prin aglutinarea directă a hematiilor sensibilizate cu nucleotizii individuali — prezenţa anticorpilor specifici la nucleotidul timină a fost frecvent asociată cu un rezultat fatal [42].

Apariţia anticorpilor anti-*ADN* se poate datora unei alterări a imunoglobulinelor circulante, deoarece promptitudinea apariţiei lor sistemice (înaintea hidrolazelor lizozomiale) trădează intervenţia mecanismelor rapide plasmatice. Este posibilă însă şi apariţia anticorpilor ca răspuns la deteriorarea morfologică a unui sistem genetic epuizat. Oricum s-ar petrece evenimentele, titrul anticorpilor sistemici anti-*ADN* se corelează întotdeauna cu severitatea, precum şi cu durata şocului şi — sub raportul precocităţii — este un *marker* prognostic superior determinării hidrolazelor circulante *(Schumer, Nick)*.

9.4.2 APARATUL MEMBRANAR

Membrana este organitul cu roluri arhitecturale şi termodinamice fundamentale. Prin faldurarea ei în spaţiul celular sînt delimitate, şi în acelaşi timp construite, compartimentele funcţionale intracelulare. Membrana hotărăşte transporturile intersectoriale şi le şi execută, cheltuind peste 50% din totalul energiei produse de aparatul energogen celular [60]. Sînt descrise cel puţin trei mecanisme de traversare a calciului prin membrana mitocon-

Scanned with OKEN Scanner

drială [15, 45]. În stările de şoc acumularea de protoni în citosol blochează ieşirea calciului din mitocondrie şi astfel ar debuta precipitatele intramitocondriale [39, 48].

Liposomii membranari îndeplinesc rolul de barieră pentru cationi la interfaţa apă-lipid ; la acest nivel anestezicele (eter, cloroform etc.) pot creşte permeabilitatea membranară prin modificări ale entropiei sistemului [41].

În stările de şoc potenţialul membranar scade, permiţînd transmineralizarea ; ieşirea potasiului din celulă şi intrarea sodiului se pot datora unui blocaj al pompelor ionice sau creşterii permeabilităţii pentru sodiu prin restructurarea porilor membranari [1, 14, 18]. Pierderea selectivităţii membranare stă la baza edemului celular şi al organitelor. În şocuri ireversibile experimentale s-a putut stabili că transportul transmembranar al ionilor de H^+ şi de Na^+ este definitiv sistat [52].

9.4.3 APARATUL ENERGOGEN. MITOCONDRIILE

Mitocondriile sînt microovoide cu foiţa membranară internă cutată în creste, pe care stau inclavate principalele catene enzimatice energogene ale celulei. Mitocondria seamănă mult cu o bacterie, unii autori considerînd-o chiar o derivată evolutivă a unor bacterii ancestrale înglobate de celulele metazoarelor [58]. Numărul de mitocondrii cu care este echipată o celulă depinde de rolul funcţional al acesteia. La om hepatocitul dispune de cca 1 000 mitocondrii, care se pot deplasa în citosol prin răsuciri. Obişnuit, la microscopul electronic mitocondria are forma corespunzătoare uneia din cele patru faze ale ciclului său de umflare-contracţie : forma ortodoxă, condensată, intermediară şi umflată [87]. Acest ciclu mitocondrial reversibil se bazează pe existenţa unor mecanoenzime contractile membranare şi pe o flexibilitate mecanochimică, martoră a unei bune funcţionări a lanţurilor enzimatice intramitocondriale. Este în realitate un ciclu de aspecte fizice ale *pulsului metabolic mitocondrial.* Blocarea respiraţiei mitocondriale cu cianuri „îngheaţă" mitocondria, acelaşi efect îl au şi endotoxinele. Pe mitocondrii izolate de la şoareci cu şoc endotoxinic s-a evidenţiat o balonizare patologică, care subliniază incapacitatea membranei mitocondriale de a menţine asimetria ionică intercompartimentală *(White IV).*

În mod simplificat, se consideră că hipoxia deprimă iniţial ciclurile *EMK-COF* şi deci *primul organit şocat ar fi mitocondria.* Deşi aşa se petrec în realitate, evenimentele sînt mult mai complexe. Deoarece mitocondrii izolate din stări de şoc considerate ireversibile s-au dovedit capabile să respire *in vitro* [4, 16, 35, 36], a apărut întrebarea dacă inhibiţia ciclului *Krebs* nu este numai o stare relativă faţă de producţia în avalanşă a grupurilor C_2SCoA prin efect *Crabtree (Lardy).*

Efectele intramitocondriale ale endotoxinei *E. coli* oferă unul dintre cele mai fertile modele experimentale. S-a stabilit astfel că endotoxina inhibă *ATP*-aza ca şi oxidarea pe substrat de succinat, glutamat şi malat ; totodată endotoxina inhibă şi acumularea de fosfor şi calciu pentru legăturile pirofosforice şi are

Scanned with OKEN Scanner

acţiune decuplantă a fosforilării, prin componenta sa lipidică [87]. În şoc există un ciclu evolutiv morfofuncţional al mitocondriei; sistemul multienzimatic al acidului α-cetoglutaric este răspîndit difuz în matrice şi cedează primul la hipoxie; în schimb sistemul succinatului este mai rezistent, fiind plasat pe membrana internă a mitocondriei. Balonarea mitocondriei ar afecta iniţial sistemul glutaratului, prin diluţia (sau pierderea in citosol) cofactorilor sistemului. O altă posibilitate este invadarea mitocondriei cu *AGL*, datorită cedării permeabilităţii membranare [4, 24, 37, 75].

Protecţia mitocondriei şocate presupune menţinerea sau restabilirea selectivităţii membranelor sale. S-a dovedit utilă pentru restabilirea selectivităţii membranare administrarea de magneziu, care se pare că este în mod patologic captat de o macromoleculă particulară, avidă de magneziu, ce ar apare în celula şocată [4].

În şoc, modificările osmotice intracelulare dictează un întreg *ciclu contractil mitocondrial patologic.* Hiperhidratarea celulară acidotică şi blocajul intramitocondrial al calciului forţează balonizarea mitocondriei, care îşi măreşte volumul de 6 pînă la 15 ori faţă de volumul normal; balonizarea este urmată de ruptura şi ştergerea crestelor, de rupturi ale membranei mitocondriale externe, de precipitări intramitocondriale şi de scurgerea matricei mitocondriale în citosol. Toate aceste aspecte surprinse la microscopul electronic atestă distrugerea ireversibilă a mitocondriilor *(Strawitz, Hift, Baue, DePalma, Rangel).*

9.4.4 APARATUL DIGESTIV. LIZOZOMII

Lizozomii, mai vechi filogenetic decît mitocondriile, execută pentru celulă funcţii digestive esenţiale. Sintetizaţi prin veziculaţie din membranele reticulare, ei conţin peste 40 tipuri de hidrolaze (asemănătoare celor care execută digestia în tubul digestiv) şi alcătuiesc *aparatul digestiv endocelular* [20, 21]. Deoarece în celula de şoc mitocondria nu reuşeşte decît parţial energogeneza oxidativă (nu poate „respira"), funcţiile digestive ale lizozomilor sînt şi ele solicitate la lupta cu agenţii lezionali *(Bitensky, Clermont).*

Mobilizarea eşalonului lizozomial este însă deosebit de periculoasă, întrucît hidrolazele sale vor ataca nu numai agresorii endocelulari posibili (bacterii, diverşi antigeni etc.), ci şi propria matrice celulară. Deşi abia în ultima decadă date numeroase privind comportamentul sistemului lizozomial au „invadat" fiziopatologia şocului, lizozomii sînt vechi cunoştinţe ale hematologilor, granulele leucocitare fiind lizozomi tipici colorabili cu Giemsa sau albastru de toluidină şi executînd funcţia esenţială a fagocitelor [13]. Există un *turnover* fiziologic al deşeurilor endocelulare, care sînt captate de lizozomi, unde sfîrşesc chiar şi enzimele epuizate de-a lungul ciclurilor metabolice [45]. Deschiderea cisternelor lizozomiale se face prin variaţia *p*H-ului. Aciditatea (ca şi la digestia gastrică) pregăteşte mediul digestiv şi se ştie (din tehnicile de colorare) că la *p*H egal cu 5 nu mai există nici o granulă în leucocite *(DeDuve).*

În diferitele etape ale şocului comportamentul lizozomilor poate fi studiat prin determinări biochi-

Scanned with OKEN Scanner

mice ale hidrolazelor — în plasmă, limfă şi urină — sau la microscopul electronic, evidenţiindu-se atît aspectul fizic al lizozomilor, cît şi activitatea unor hidrolaze prin tehnici combinate — histochimice şi electronooptice. Fluxul hidrolazic digeră celula şi apoi pătrunde în torentul sistemic, unde declanşează activarea protează plasmatică, cu toate consecinţele sale reologice (vezi 7.4.4).

Creşterea titrului seric al enzimelor lizozomiale a fost evidenţiată în variate tipuri de şoc, fiind aproape întotdeauna corelată cu severitatea şocului şi chiar cu ireversibilitatea [5, 6, 22, 42, 46, 69, 81]. Hepatocitele, enterocitele, splenocitele şi pancreatocitele par să fie principalii producători ai fluxului hidrolazic, care ajunge sistemic în special pe ruta limfatică [30]. Enterectomia experimentală a stabilit că 70% din fosfataza acidă (crescută de 8-10 ori în şoc) este eliberată de enterocite [17, 78]. Concluzia ultimelor cercetări este că celulele aparţinînd *SRE* răspîndite în viscere diferite sînt cele mai sensibile la şoc, eliberînd primele salve de hidrolaze. Rinichiul, deşi eliberează sistemic hidrolaze cu o mare zgîrcenie, este însă „umplut" în timpul şocului cu vezicule hidrolazice [28].

În şocul bacterian lizozomii celulelor aparţinînd *SRE* execută în primele faze o fagocitoză rapidă *(lizofagozomi).* Se pare că endotoxinele au o inserţie electivă pe *SRE* hepatic, atacînd intracelular foarte repede membranele lizozomiale; acest lucru este atestat experimental de faptul că, după 5 minute de la debutul şocului bacterian, hidrolazele cresc masiv în plasmă şi limfă [65]. În şocul hemoragic experimental eliberarea hidrolazelor are o latenţă de 1-2 ore, apărînd după valori ale *PA* de 40-35 mm Hg [5, 7, 10, 81]. În şocul hemoragic rolul lizozomilor în antrenarea ireversibilităţii a fost dealtfel pus adesea la îndoială [38, 75].

9.5 ASPECTE STRUCTURALE ALE CELULEI DE ŞOC

O imagine comprehensivă cît mai veridică a şocului la nivel clinic şi hemodinamic presupune abordarea acestuia ca o reflectare a proceselor enzimatice intracelulare şi mai ales a modificărilor fizice ale organitelor subcelulare, surprinse la microscopul optic şi electronic. Evaluarea leziunilor organitelor infracelulare dă o bază etiologică profundă semnelor clinice care apar apoi în timp prin însumare.

Abundenţa imaginilor electronooptice ale *celulei şocate*, comunicate în aproape toate tipurile fundamentale de şoc [3, 8, 11, 19, 22, 23, 25, 31, 36, 37, 52, 55, 62, 68, 69, 79, 81, 86, 87] permite discutarea arhitectonicii celulare în etapele evolutive ale şocului. Nu trebuie uitat însă că o imagine optică sau electronomicroscopică surprinde celula la un moment dat, nu şi întreaga evoluţie a acesteia în şoc.

De aceea, leziunile trebuie urmărite în dinamica şocului pentru a obţine dovezi privind hotarul între reversibilitate şi ireversibilitate la nivel subcelular [81].

9.5.1 HISTOLOGIA CELULEI DE ŞOC

Microscopia optică este suficientă pentru a evidenţia variatele grade de stază sanguină — de la eritroci-

Scanned with OKEN Scanner

tele conglomerate în capilare pînă la constituirea trombozelor şi microtrombozelor (fig. 9.11 *a*, *b*, c, *d*). Suferinţa hipoxică şi acidotică celulară se trădează prin apariţia distrofiilor (granulare şi de omogenizare), precum şi a degenerescenţelor vacuolare citoplasmatice, a siluetelor şi a fantomelor nucleare, a zdrenţuirilor membranelor bazale etc. (fig. 9.11 *a*, *c*, *e*, *j* şi *o*). Topirea rapidă a depozitelor hepatocitare de glicogen are loc încă din faza de şoc reversibil (fig. 9.11 *e* şi *g*). În aceeaşi etapă de şoc depozitele glicogenice sînt mai puţin consumate dacă animalelor şocate li se protejează (vezi 2.10) efortul energogen celular (fig. 9.11 *f* şi *h*). Alteori, însăşi brutalitatea şocului lasă neconsumată o parte din rezervele hepatocitare de glicogen (fig. 9.11 *m* şi *n*).

Interpretarea histopatologică a microfotografiilor prezentate în fig. 9.11 aparţine dr. *I. Strîmbeanu* şi dr. *D. Singer*.

9.5.2 INFRASTRUCTURA CELULEI DE ŞOC

Microscopia electronică surprinde leziuni fizice de mare fineţe — din care unele sînt reversibile, iar altele nu — hotarul dintre ele nefiind, deocamdată, perfect trasat. Fiecare organit trădează un efort funcţional iniţial — în fazele reversibile ale şocului — şi o epuizare cu degradarea structurii sale leptonice — în etapa tîrzie, de ireversibilitate *(Gazzaniga, Mallet-Guy, Y.)*.

În fig. 9.12 sînt prezentate cîteva dintre aceste oscilaţii lezionale infrastructurale.

În primele etape de şoc reticulul endoplasmatic prezintă zone de mare activitate, luînd aspect rugos, ergastoplasmatic ; apoi, treptat, reticulul granular se şterge, ribozomii dispar şi se formează adevărate plaje tubuloveziculare, cu dilataţii vacuolare mari sau lamelări concentrice, care trădează dezorganizarea matriceală a citosolului [53, 79]. În nucleu se observă o marginalizare a heterocromatinei şi apariţia de precipitate subnucleolemice, precum şi estomparea nucleolilor, constatări ce au fost comunicate în şocul avansat de cercetători români *(Mandache)*. Dar, în celula de şoc, cel mai variat registru de modificări îl oferă *mitocondriile*. Ele prezintă un adevărat ciclu evolutiv lezional, derivat probabil al ciclului lor fiziologic (vezi 9.4.3). S-au raportat cele mai diverse aspecte : dispunere anarhică în citosol cu aglomerări şi periferizări mitocondriale ; balonare, pînă la vidarea mitocondriei ; apariţii de mitocondrii gigante, tortuoase şi zbîrcite ; dezorganizare şi fragmentare a crestelor ; compactare a matricei şi formare de incluziuni şi precipitate paracristaline intramitocondriale *(Holden, White IV)*.

Hipertrofia mitocondrială generalizată cu sporirea numărului de creste şi creşterea intensităţii matricei poate fi considerată ca rezultat al hiperactivităţii. Prezenţa incluziilor şi a precipitatelor paracristaline, deşi încă neclară ca semnificaţie, este considerată ca leziune degenerativă ; ea ar corespunde acumulării de micelii de fosfolipide, de calciu şi de fosfaţi minerali [73].

Din punct de vedere evolutiv, „umflarea" şi „clarificarea" *(edemul mitocondrial)*, ca şi sărăcirea numărului de creste, sînt considerate leziuni *reversibile*, iar hipertro-

Scanned with OKEN Scanner

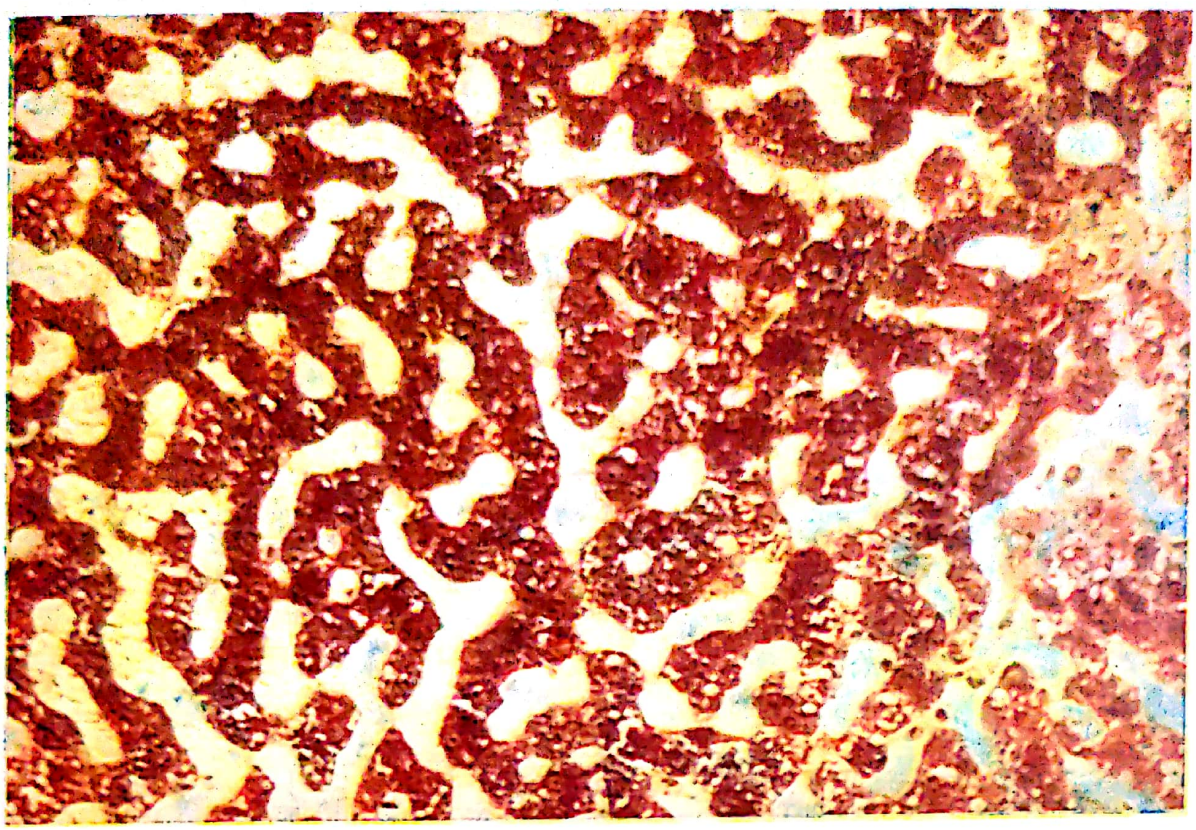


Fig. 9.11 a. Ficat (cîine neprotejat), şoc reversibil (Col. H. E., × 80). Stază eritrocitară intrasinusoidală cu apariţia distrofiilor vacuolare hepatocitare. Aspect tipic de agregare eritrocitară. Contururile eritrocitare sînt pe alocuri şterse.

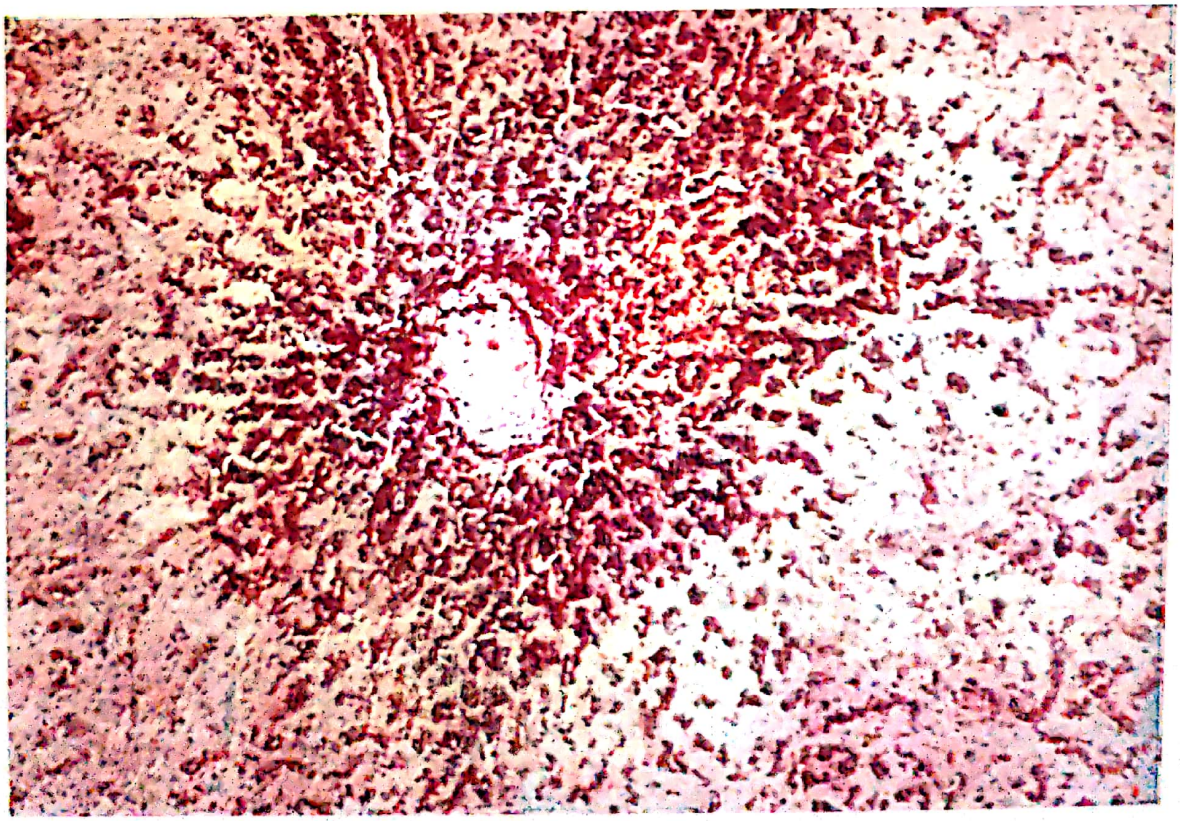


Fig. 9.11 b. Ficat (cîine neprotejat), şoc reversibil (Col. H. E., × 30). Aspect de „înămolire" eritrocitară pronunţată pericentrolobulară, premergătoare microtrombozării

Scanned with OKEN Scanner

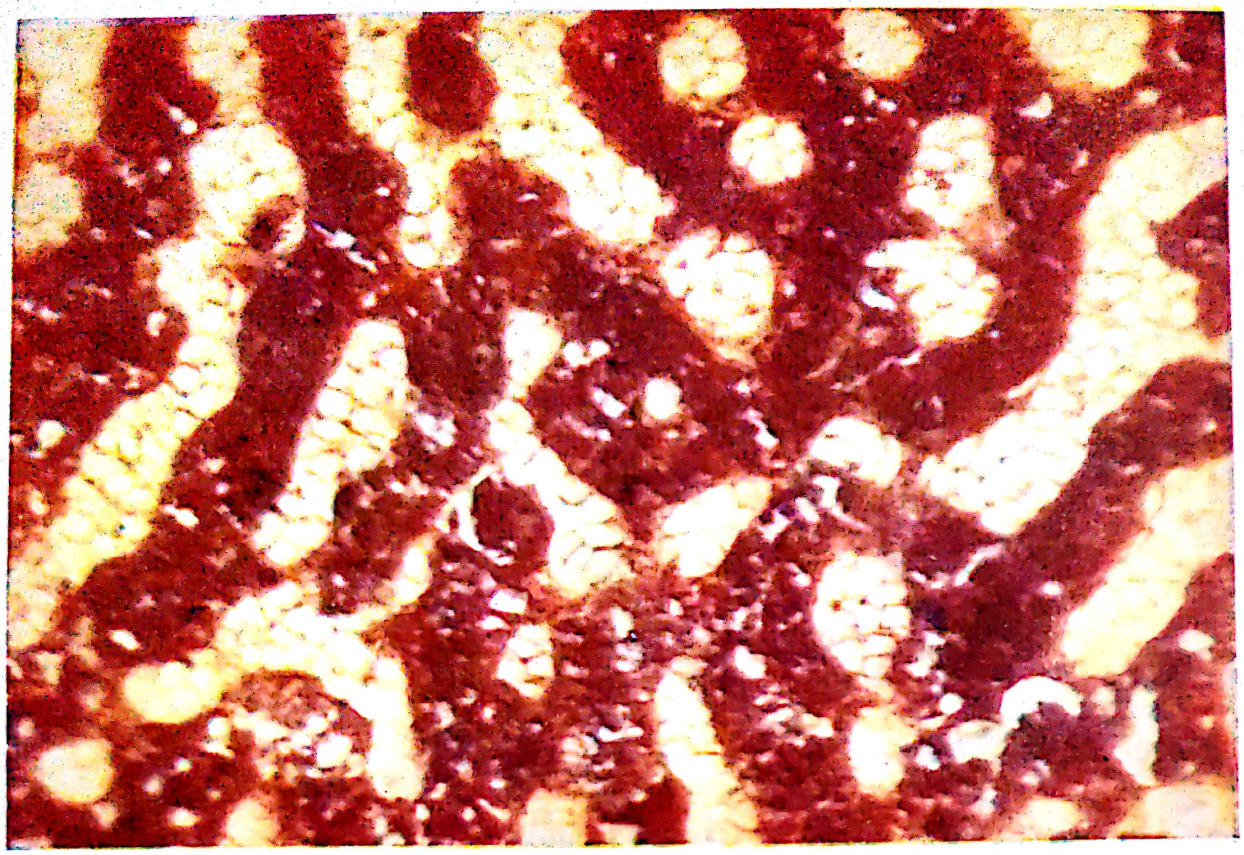


Fig. 9.11 c. Ficat (cîine protejat), şoc considerat ireversibil (Col. H. E., × 460). Stază eritrocitară intrasinusoidală cu distrofii vacuolare hepatocitare. Aspectul seamănă cu stadiul reversibil al cîinilor neprotejaţi. Contururile eritrocitare sînt mai evidente.

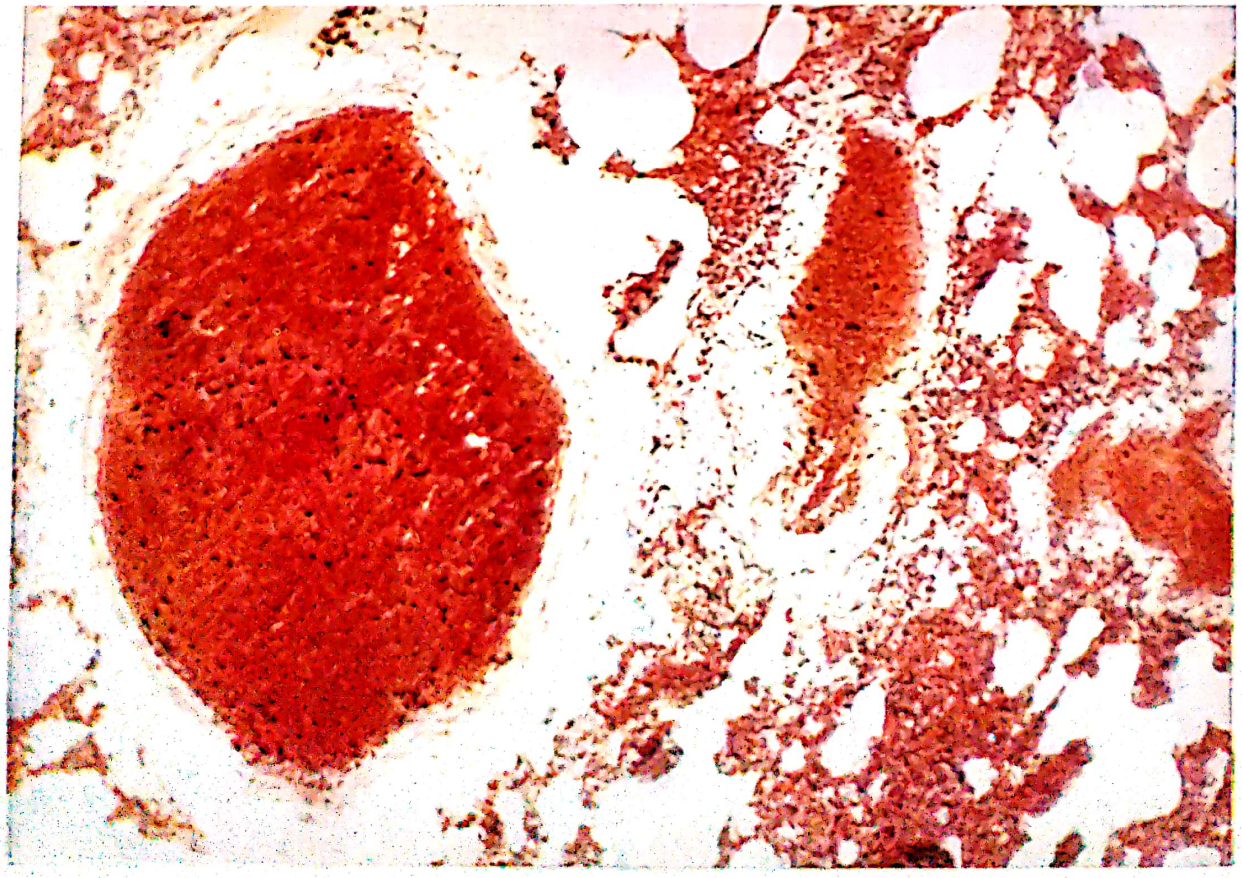


Fig. 9.11 d. Plămîn (cîine neprotejat), şoc considerat ireversibil (Col. H. E., × 80). Tromboze masive, diseminate, de tip mixt.

Scanned with OKEN Scanner

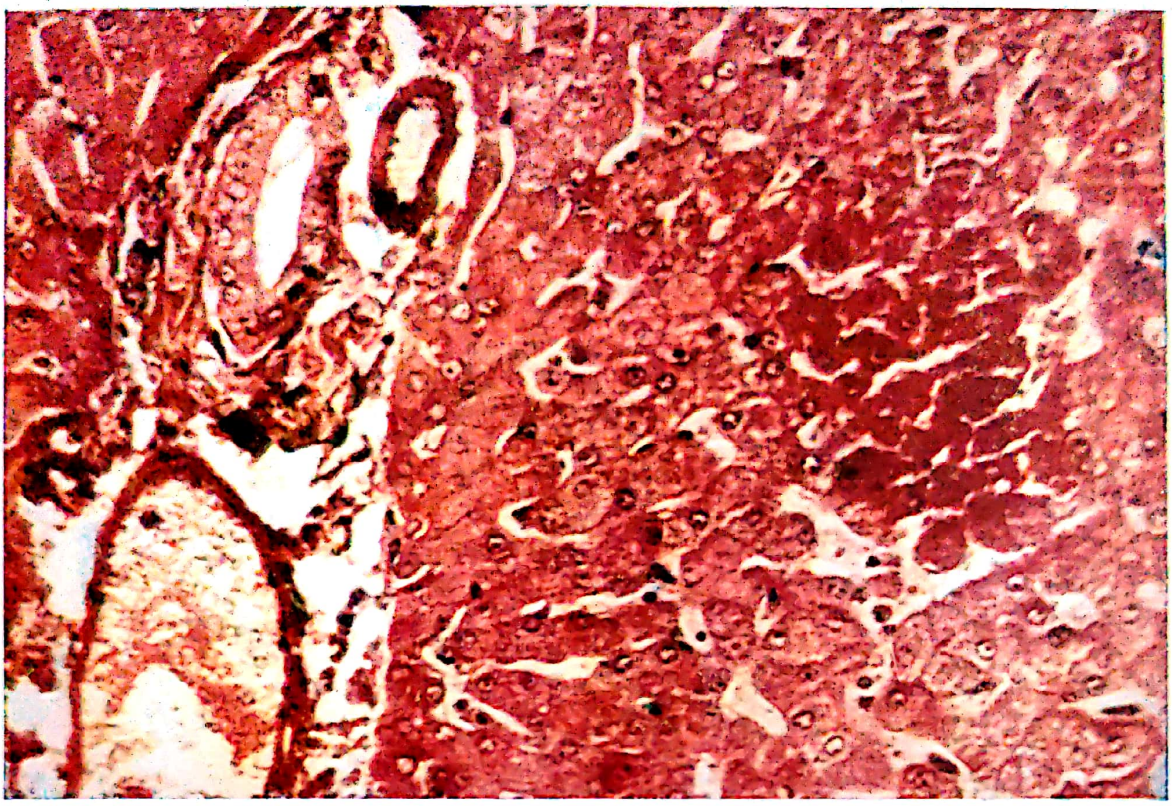


Fig. 9.11 e. Ficat (cîine neprotejat), şoc reversibil (Col. carmin amoniacal *Best*, × 460). Se remarcă o intensă „spoliere periportală" a glicogenului hepatocitar. Persistă o insulă mediolobulară de glicogen.

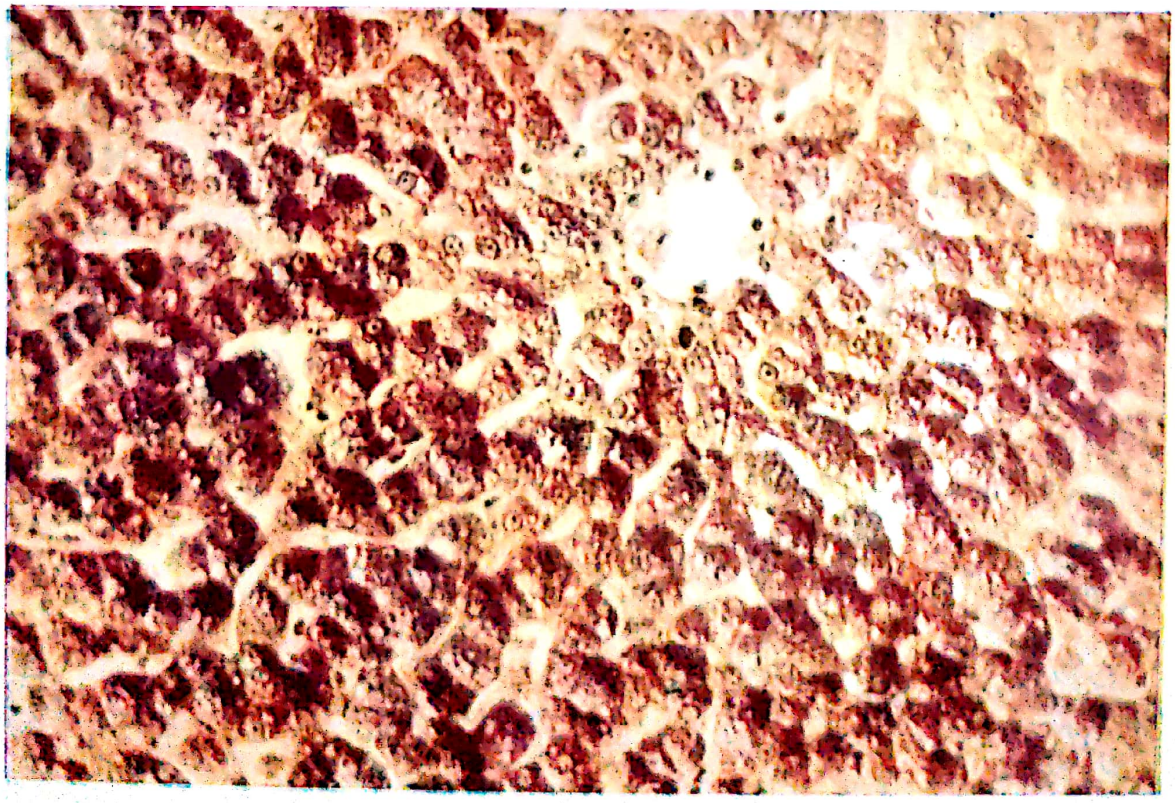


Fig. 9.11 f. Ficat (cîine protejat), şoc reversibil (Col. carmin amoniacal *Best*, × 460). Glicogenul îşi păstrează o dispoziţie intrahepatocitară omogenă, consumul său începînd pericentrolobular.

Scanned with OKEN Scanner

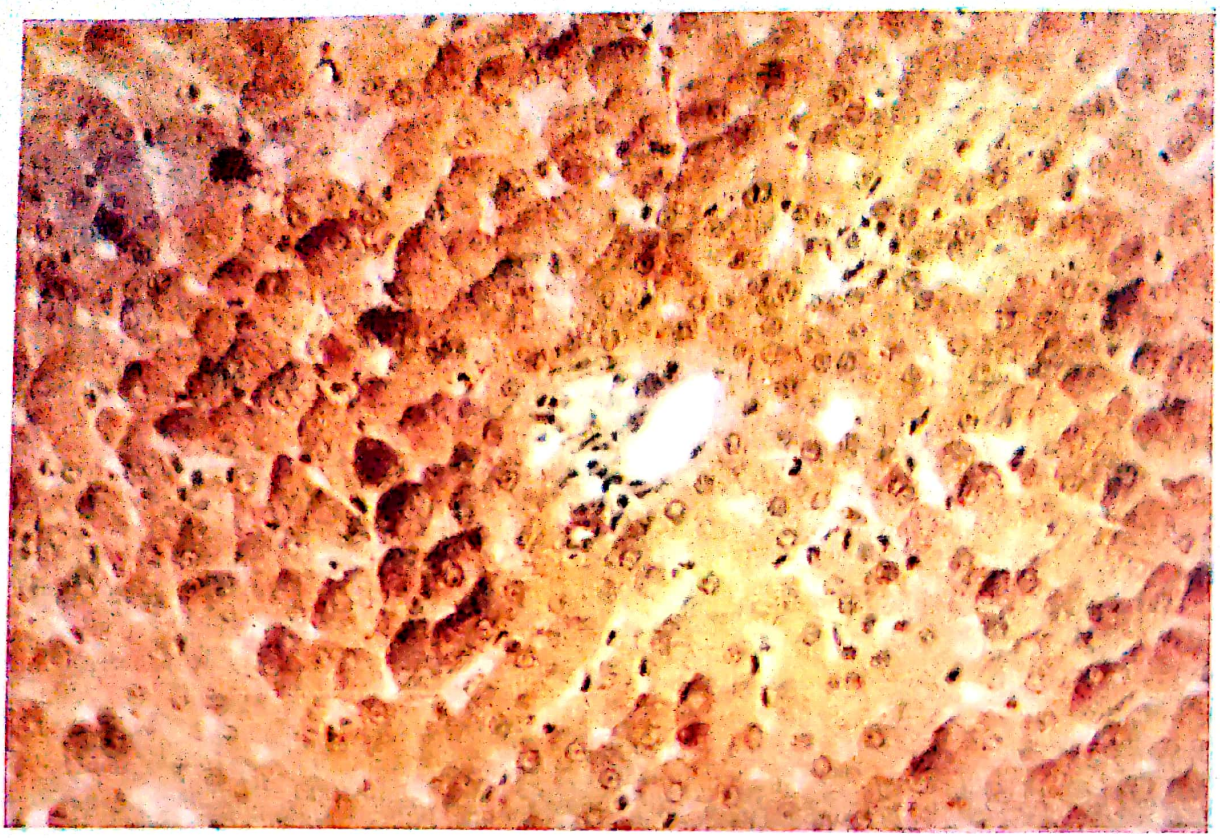


Fig. 9.11 g. Ficat (cîine neprotejat), şoc reversibil (Col. *Herovici*, × 460). Glicogenul este consumat pericentrolobular şi asimetric.

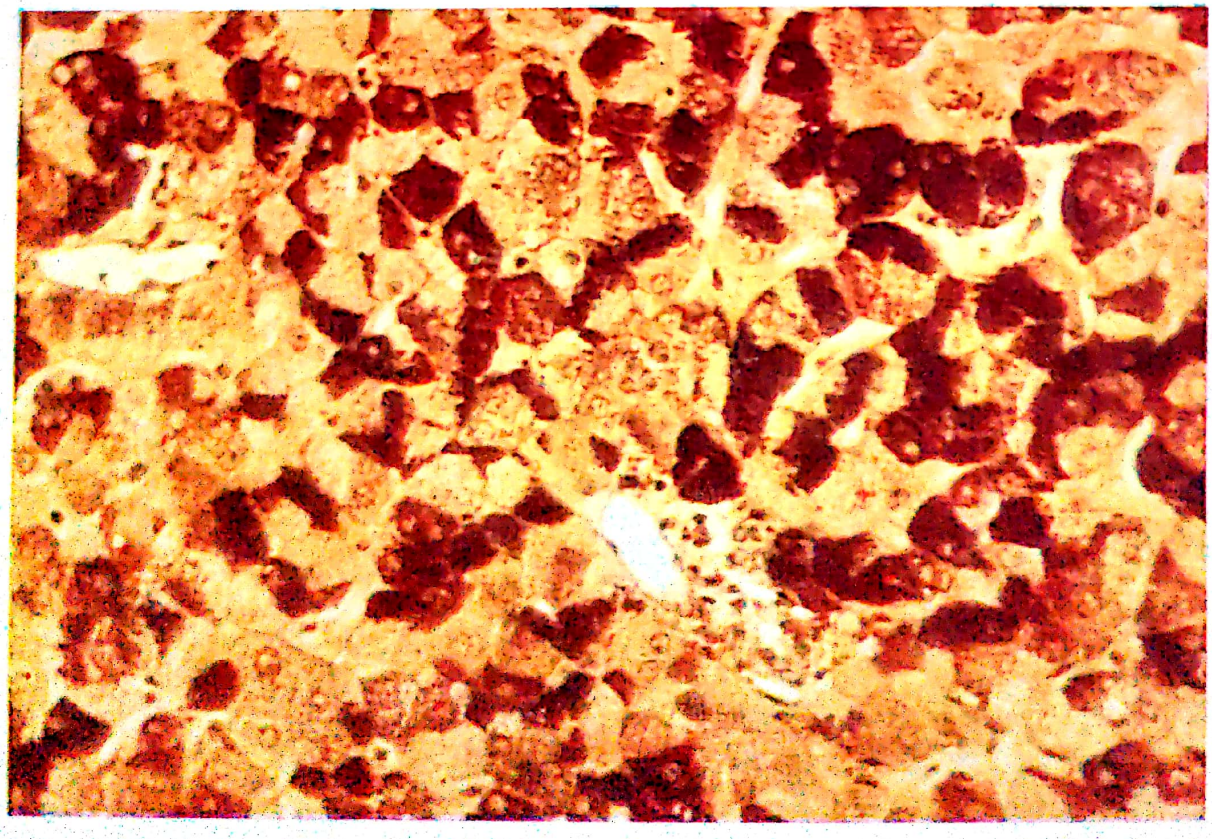


Fig. 9.11 h. Ficat (cîine protejat), şoc reversibil (Col. *Herovici*, × 460). Glicogenul persistă în grămezi, dispuse omogen intrahepatocitar.

Scanned with OKEN Scanner

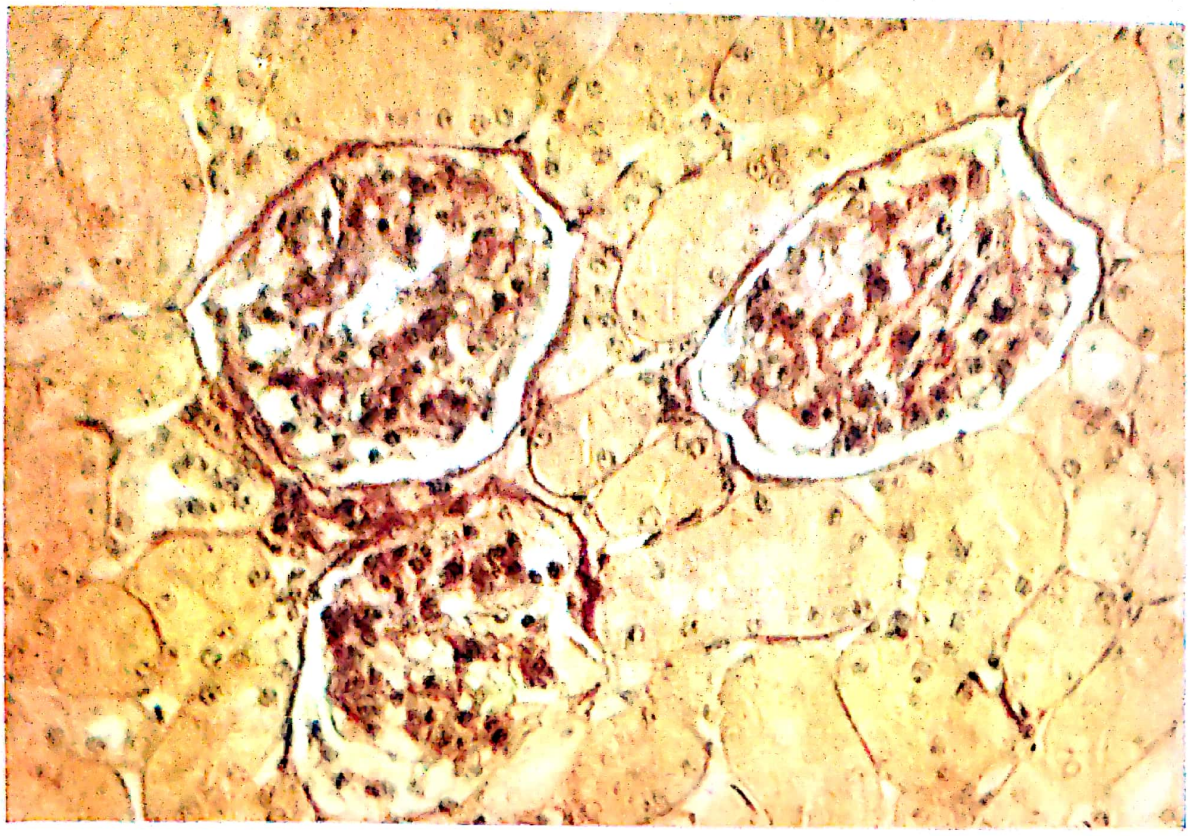


Fig. 9.11 i. Rinichi (cîine neprotejat), şoc reversibil (Col. *Herovici*, × 460). Stază glomerulară şi edem capsular. Distrofii tubulare paraglomerulare în zona „aparatului juxtaglomerular". Diminuarea *MPZ* apicale în tubuloci̦i.

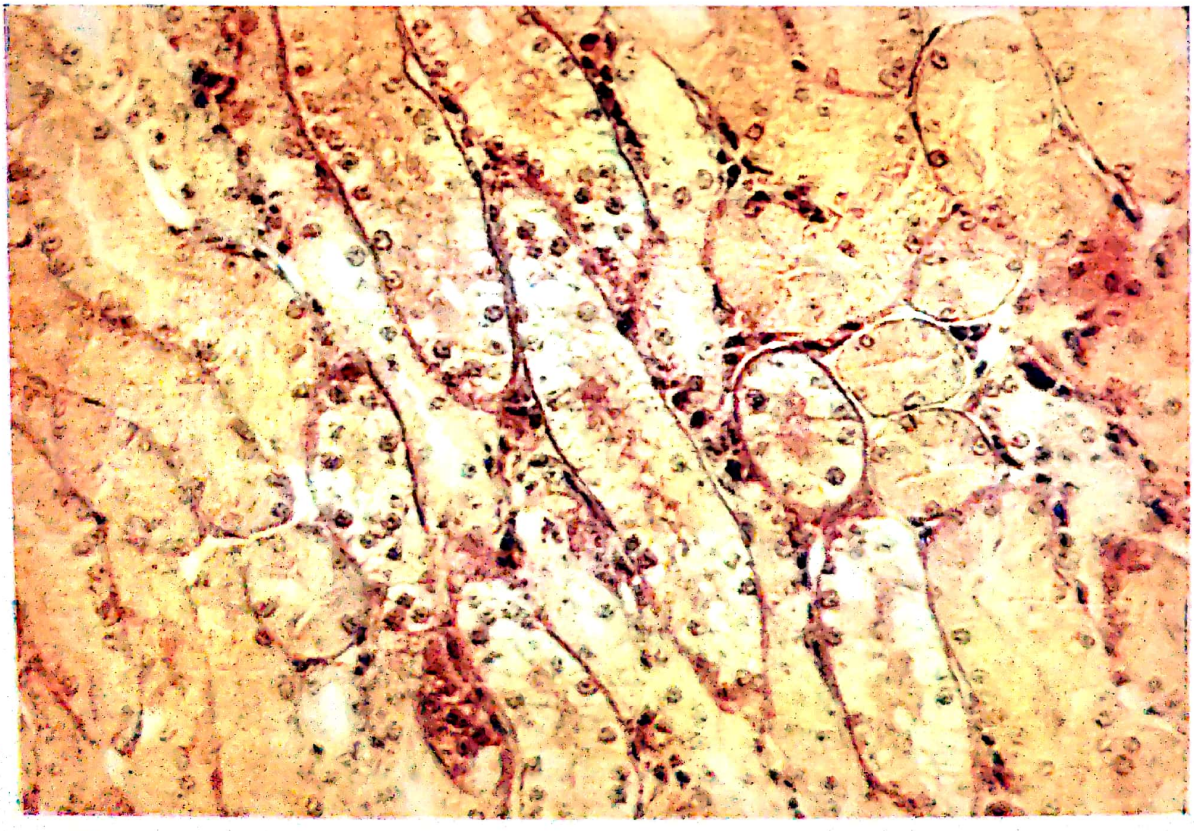


Fig. 9.11 j. Rinichi (cîine neprotejat), şoc considerat ireversibil (Col. *Herovici*, × 460). Plajă de distrofii şi degenerescenţe vacuolare citoplasmatice; fantome nucleare şi zdrenţuiri ale bazalei. Materialul *MPZ* protoplasmatic detaşat în lumenul tubular.

Scanned with OKEN Scanner

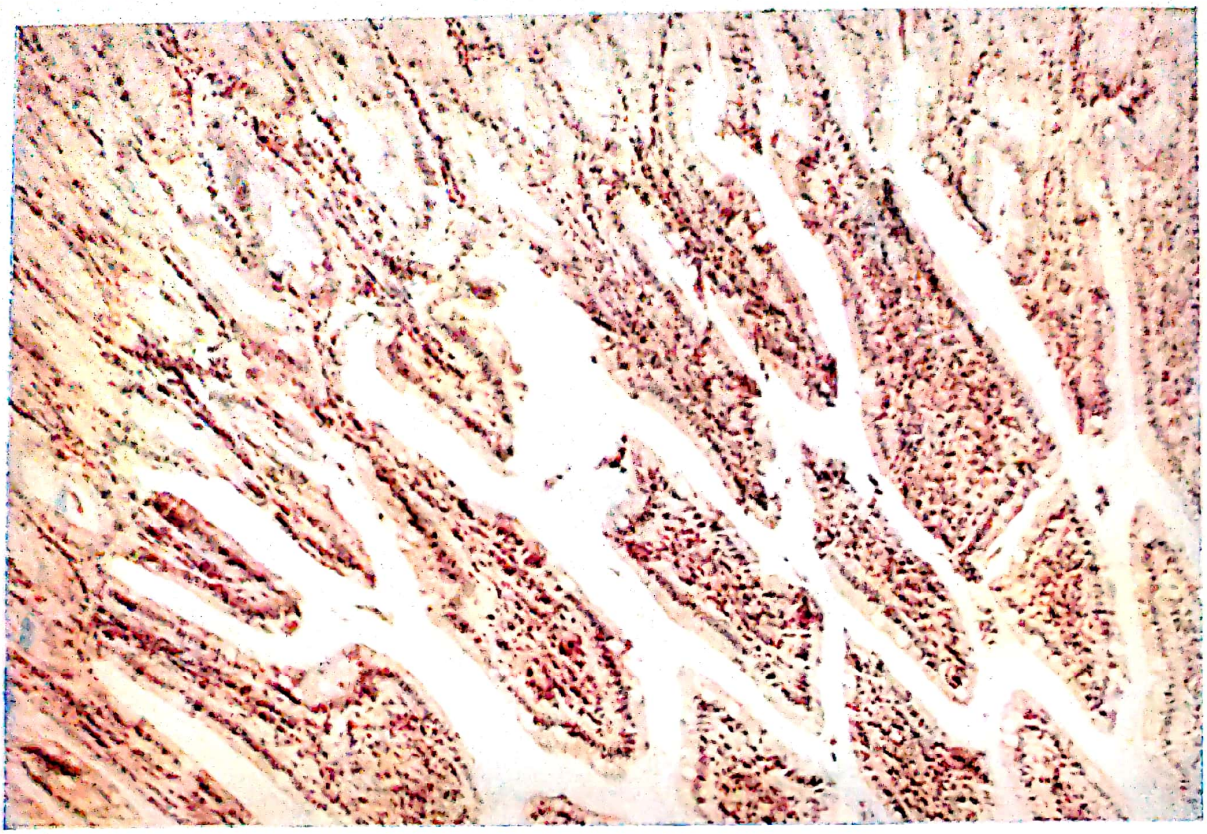


Fig. 9.11 k. Vilozităţi intestinale (cîine neprotejat), şoc reversibil (Col. tricrom *Masson*, × 30). Stază capilară hematolimfatică generalizată, în axul vilozităţilor.

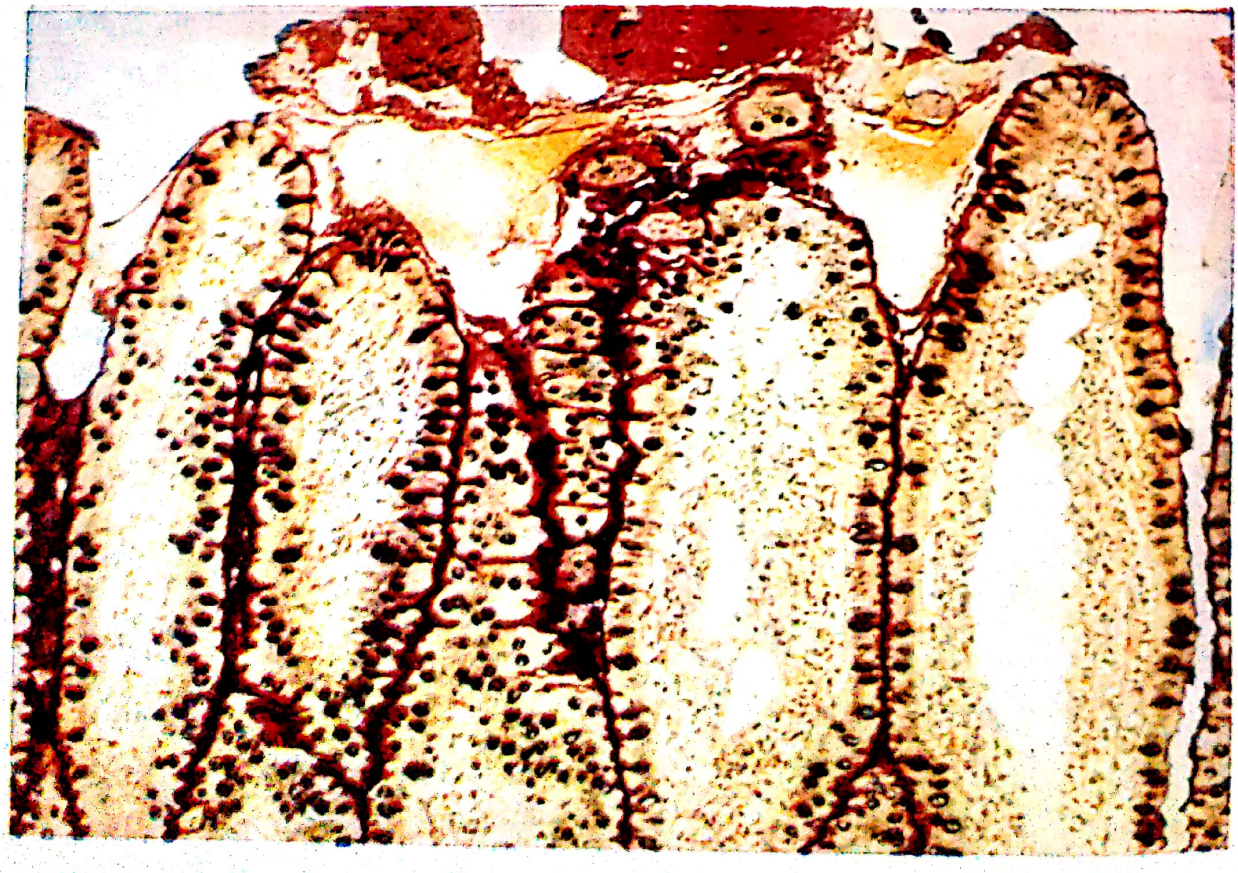


Fig. 9.11 l. Vilozităţi intestinale (cîine neprotejat), şoc considerat ireversibil (Col. tricrom *Masson*, × 80). Catar pronunţat al mucoasei cu decapitare vilozitară şi expulzare în bloc de material MPZ.

Scanned with OKEN Scanner

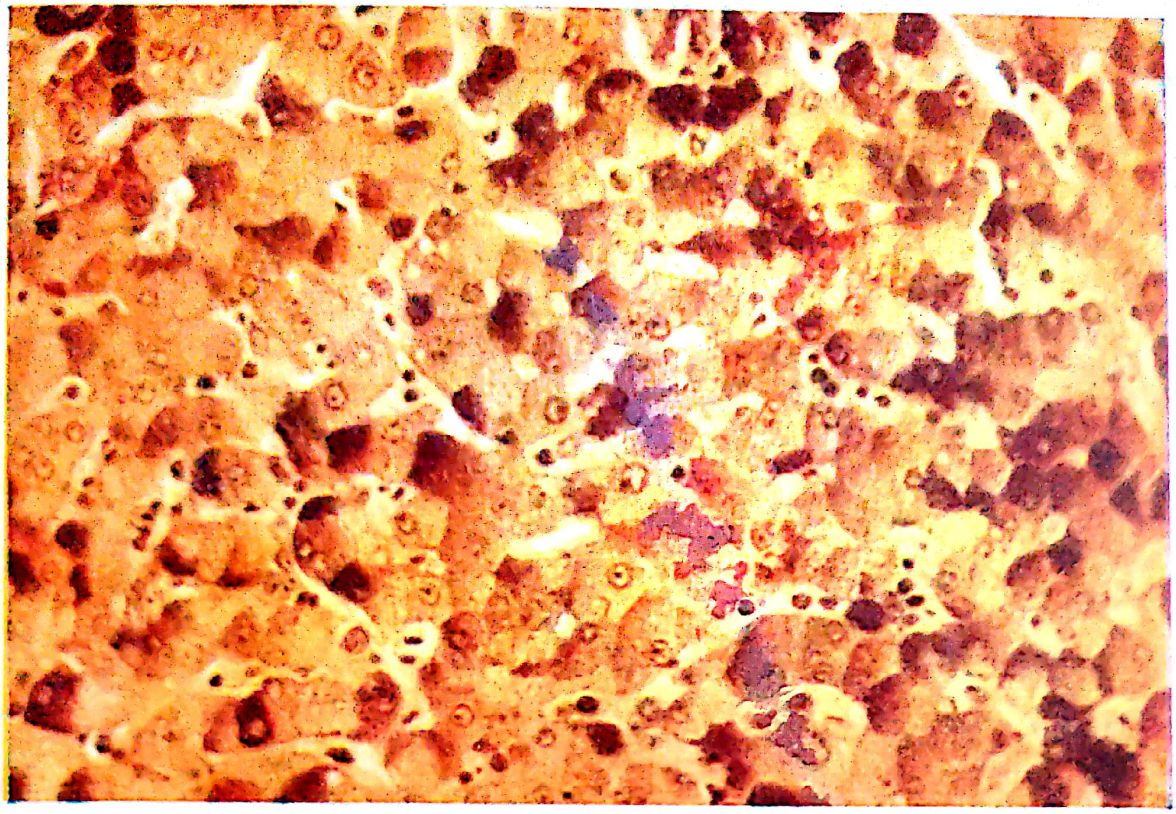


Fig. 9.11 m. Ficat (cîine protejat), şoc considerat ireversibil (Col. *Herovici*, × 460). Depozitele de glicogen, deşi neomogene, persistă şi în acest stadiu.

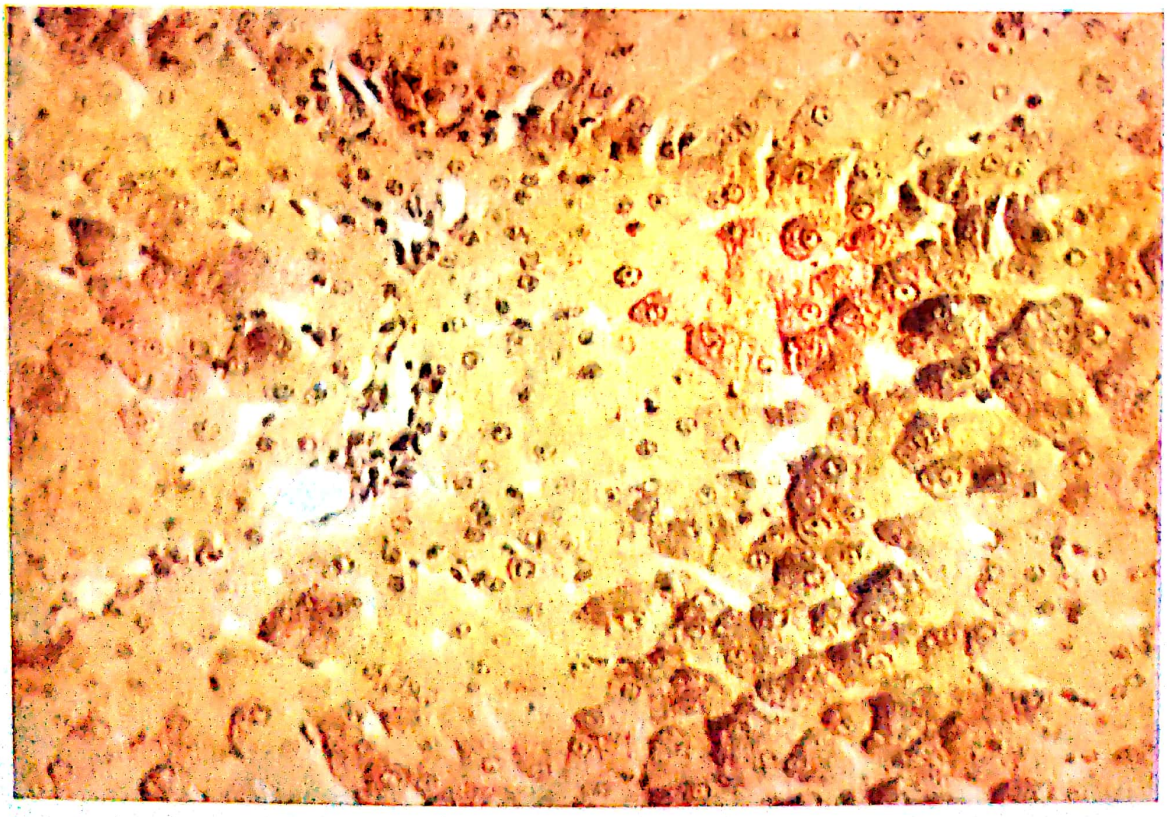


Fig. 9.11 n. Ficat (cîine neprotejat), şoc considerat ireversibil (Col. *Herovici*, × 460). Evoluţia supraacută a stării de şoc nu epuizează întotdeauna rezervele hepatocitare de glicogen.

Scanned with OKEN Scanner

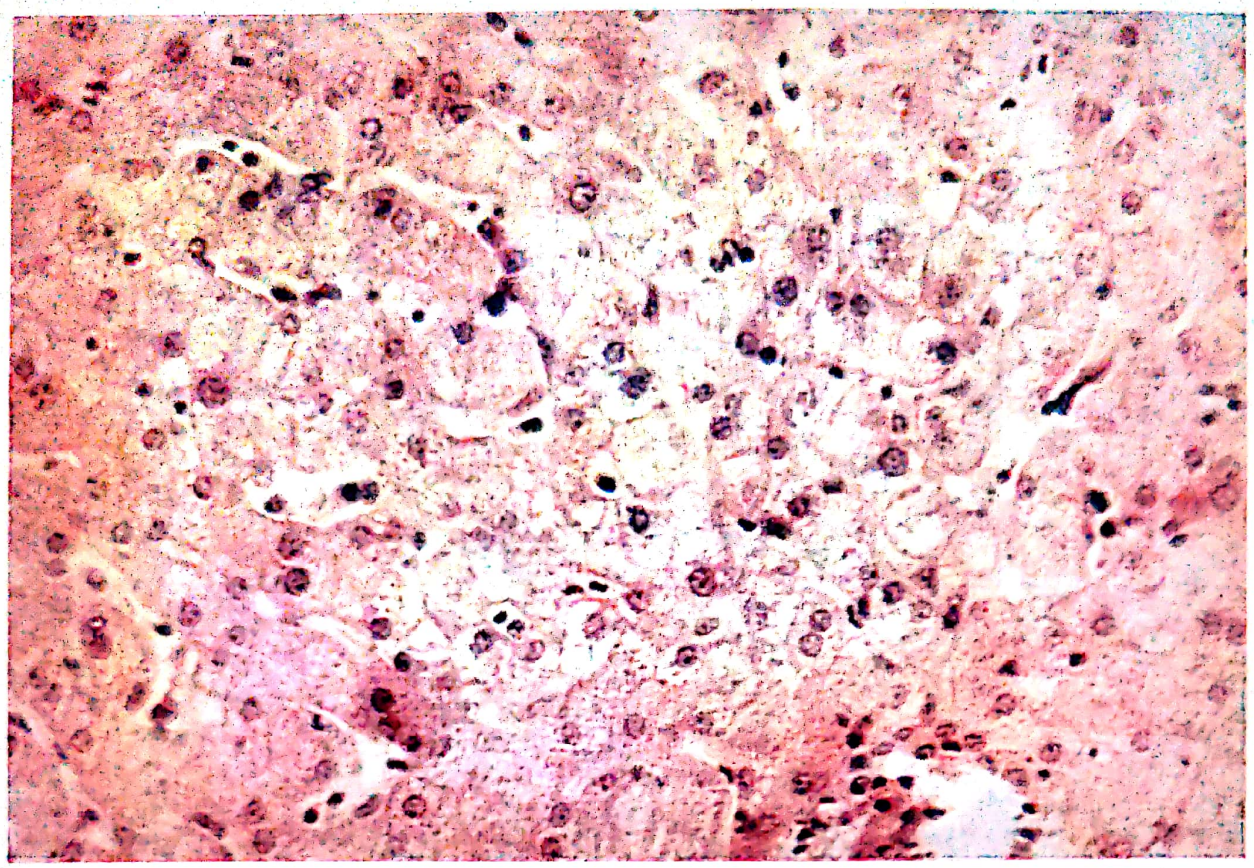


Fig. 9.11 o. Caz clinic de H.D.S. (ulcer duodenal) cu stare de șoc reversibil tardiv. Biopsie hepatică intraoperatorie (Col. H. E., × 460). Leziuni pronunțate hepatocitare de tipul distrofiei granulovacuolară și de omogenizare.

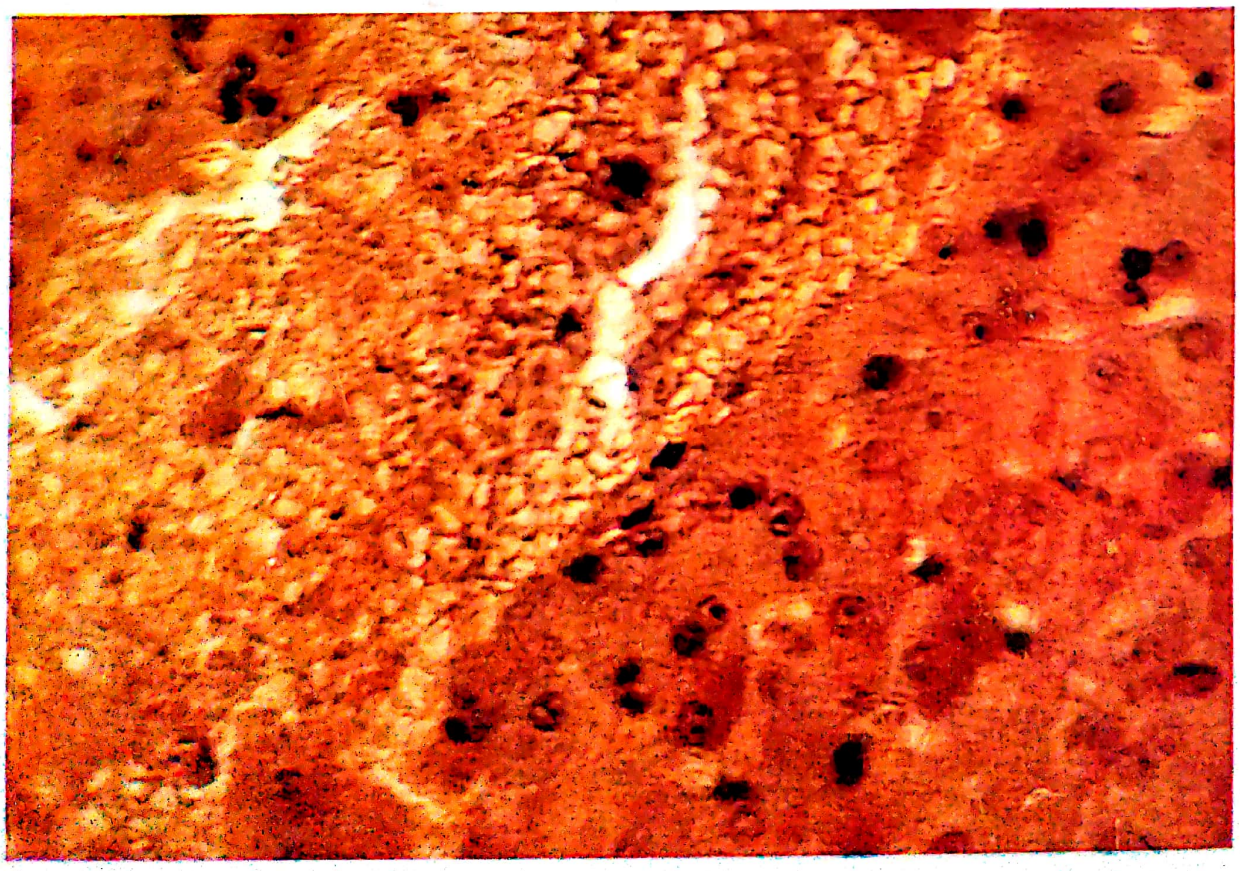


Fig. 9.11 p. Același caz ca la punctul o (Col. H. E., × 320). Dilatație sinusoidală cu eritrocite în grămezi, cu contururile șterse; tromboză intrasinusoidală pe cale de constituire.

Scanned with OKEN Scanner

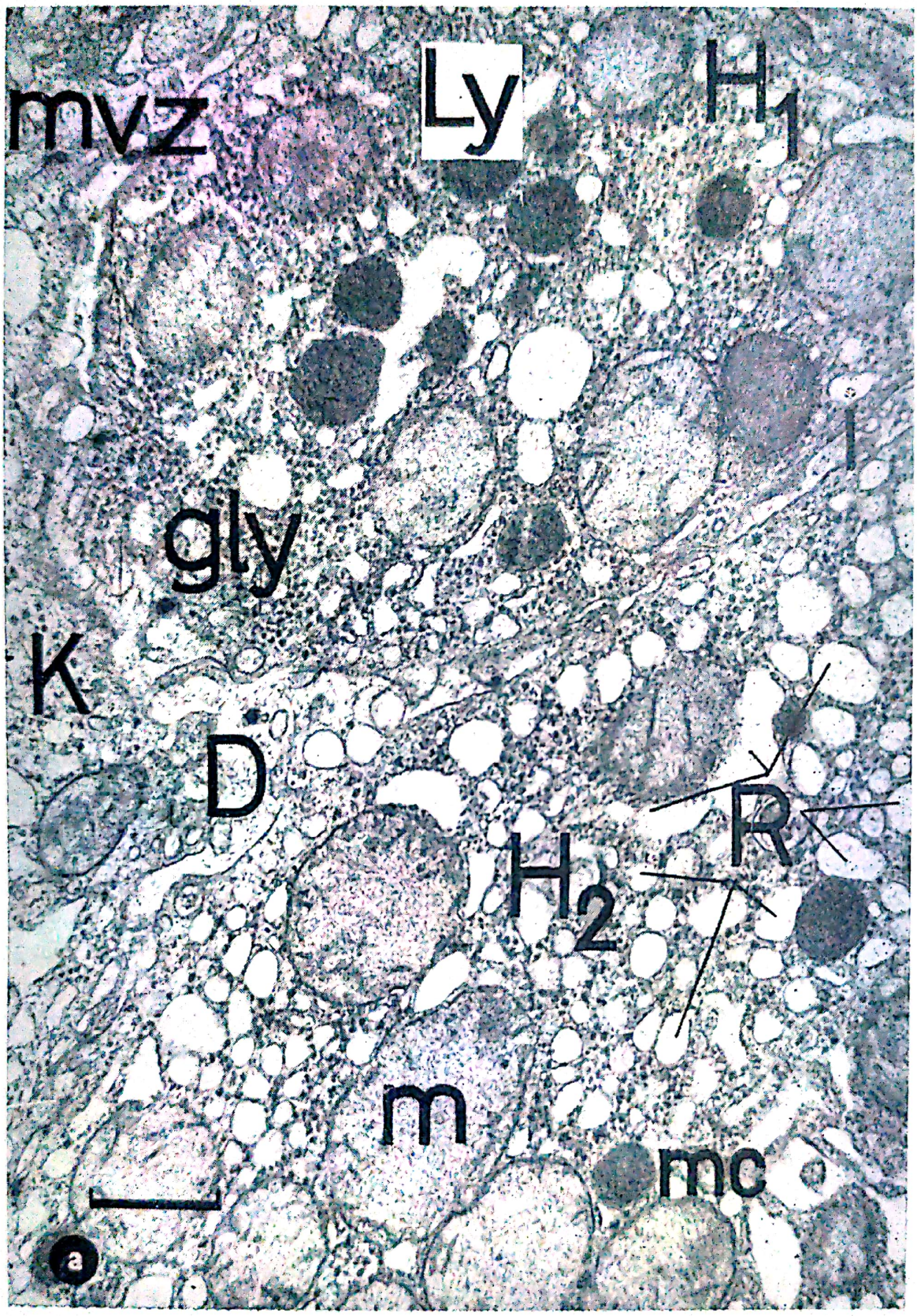


Fig. 9. 12. a. Imagine electronooptică, ficat, cîine, înainte de debutul șocării (× 16 000). Două zone hepatocitare (H_1 și H_2), despărțite de spațiul intercelular *(i)*, prezintă microvilozități *(mvz)* care pătrund în spațiul *Disse (D)*, învecinîndu-se cu un sector vezicular al unei celule *Kupffer (K)*. În ochiurile reticulului endoplasmatic neted *(R)* sînt ancorate mitocondriile *(m)*, inegale pe secțiune, lizozomii virgini *(Ly)*, microcorpusculii *(mc)* și grăunțele de glicogen *(gly)*.

Scanned with OKEN Scanner

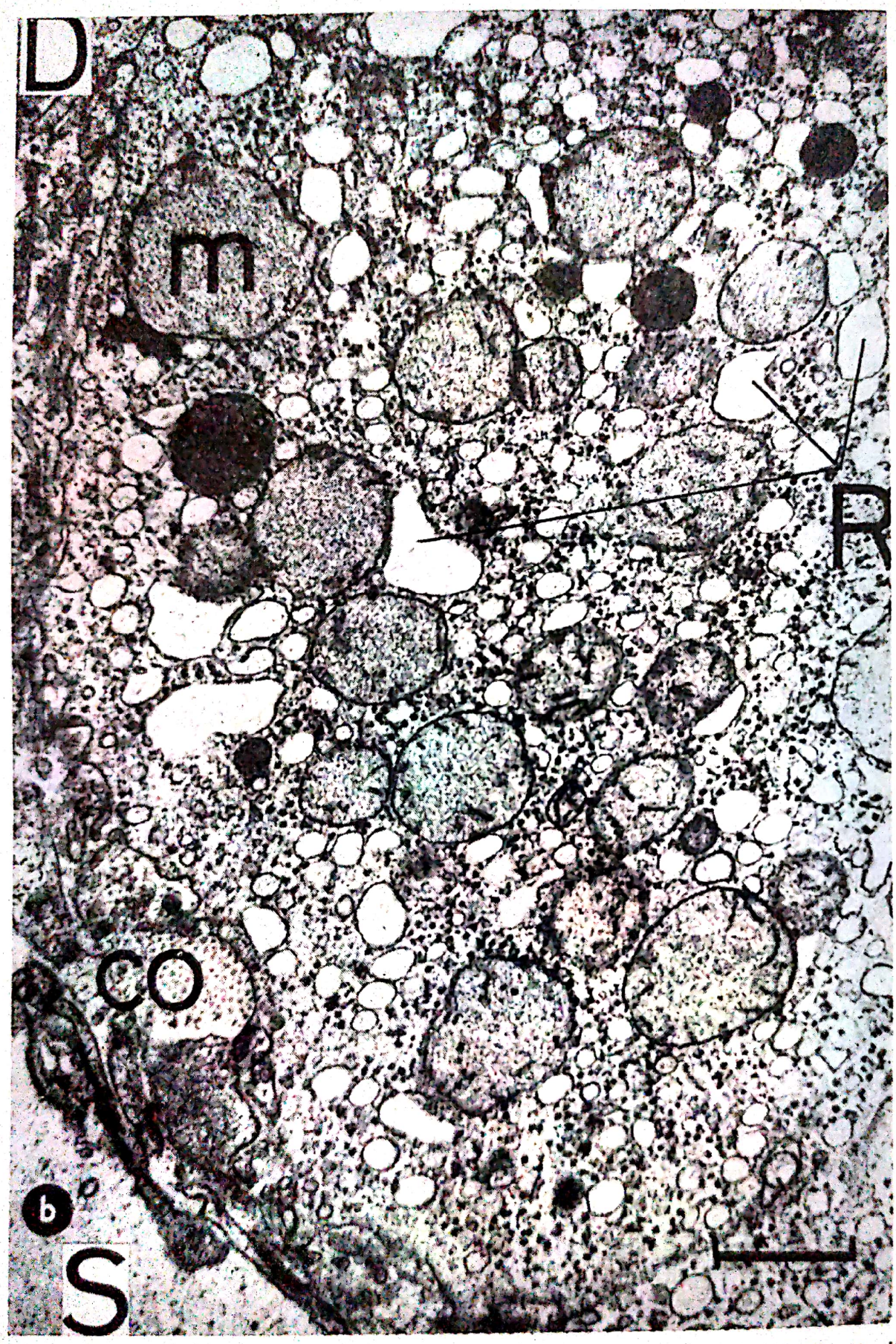


Fig. 9.12 b. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc reversibil* (× 16 000). Hepatocit parasinusoidal *(S)*. Se remarcă începutul rarefierii reticulului, diminuarea glicogenului, o clarificare a matricei mitocondriale şi amputaţii microvilozitare în spaţiul *Disse*, unde apar şi depuneri de material colagenic *(co)*.

Scanned with OKEN Scanner

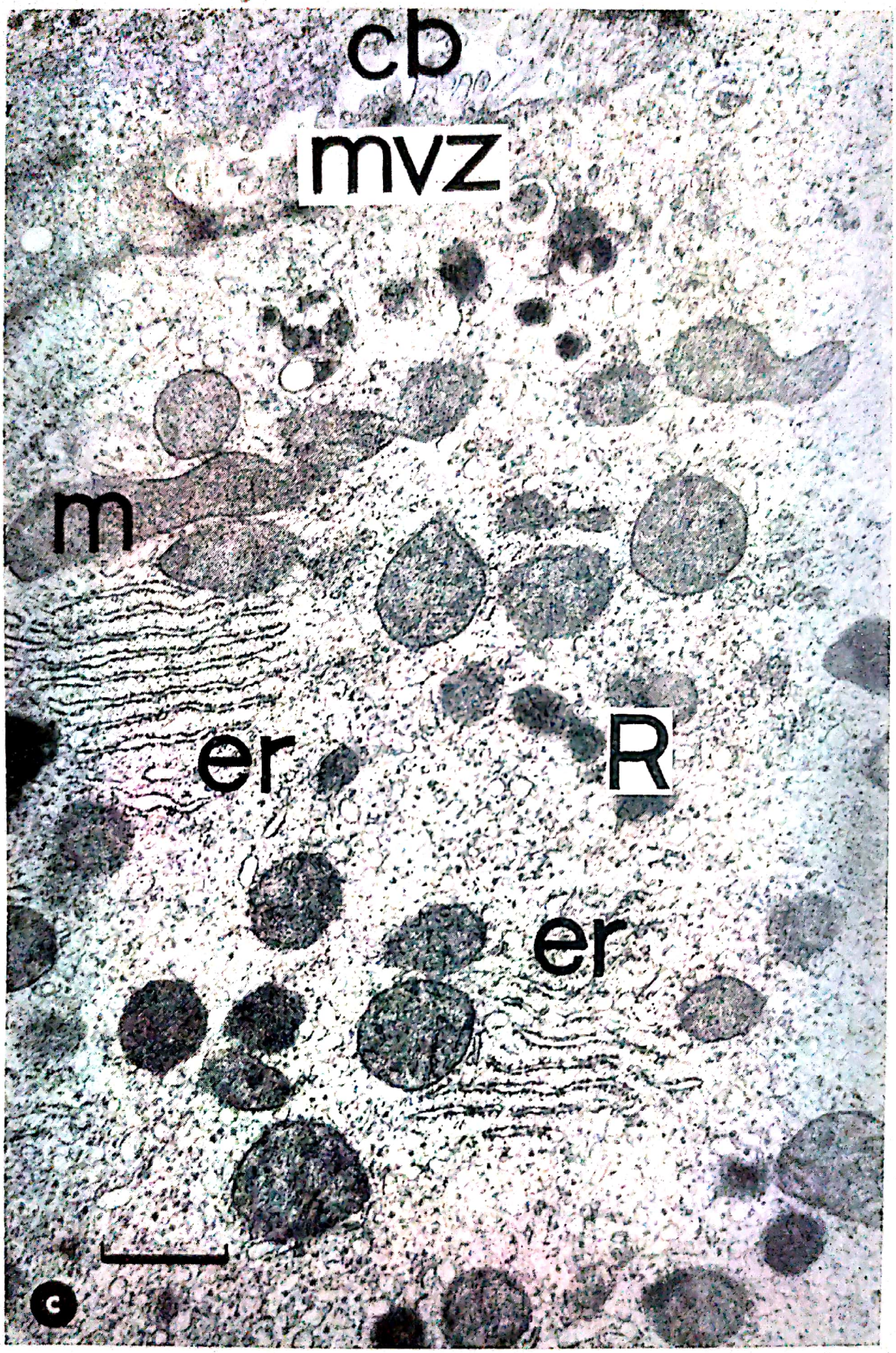


Fig. 9.12 c. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc reversibil* (× 16 000). Joncţiune a două hepatocite care menajează un canalicul biliar *(cb)* plin de microvilozităţi. În plin cîmp reticular neted (cu granulele de glicogen diluate) apar două plaje de reticul rugos, ergastoplasmatic *(er)*, trădînd hiperfuncţia citosolului. Mitocondriile, cu matricea densificată şi crestele estompate, prezintă pe alocuri alungiri în formă de halteră *(m)*.

Scanned with OKEN Scanner

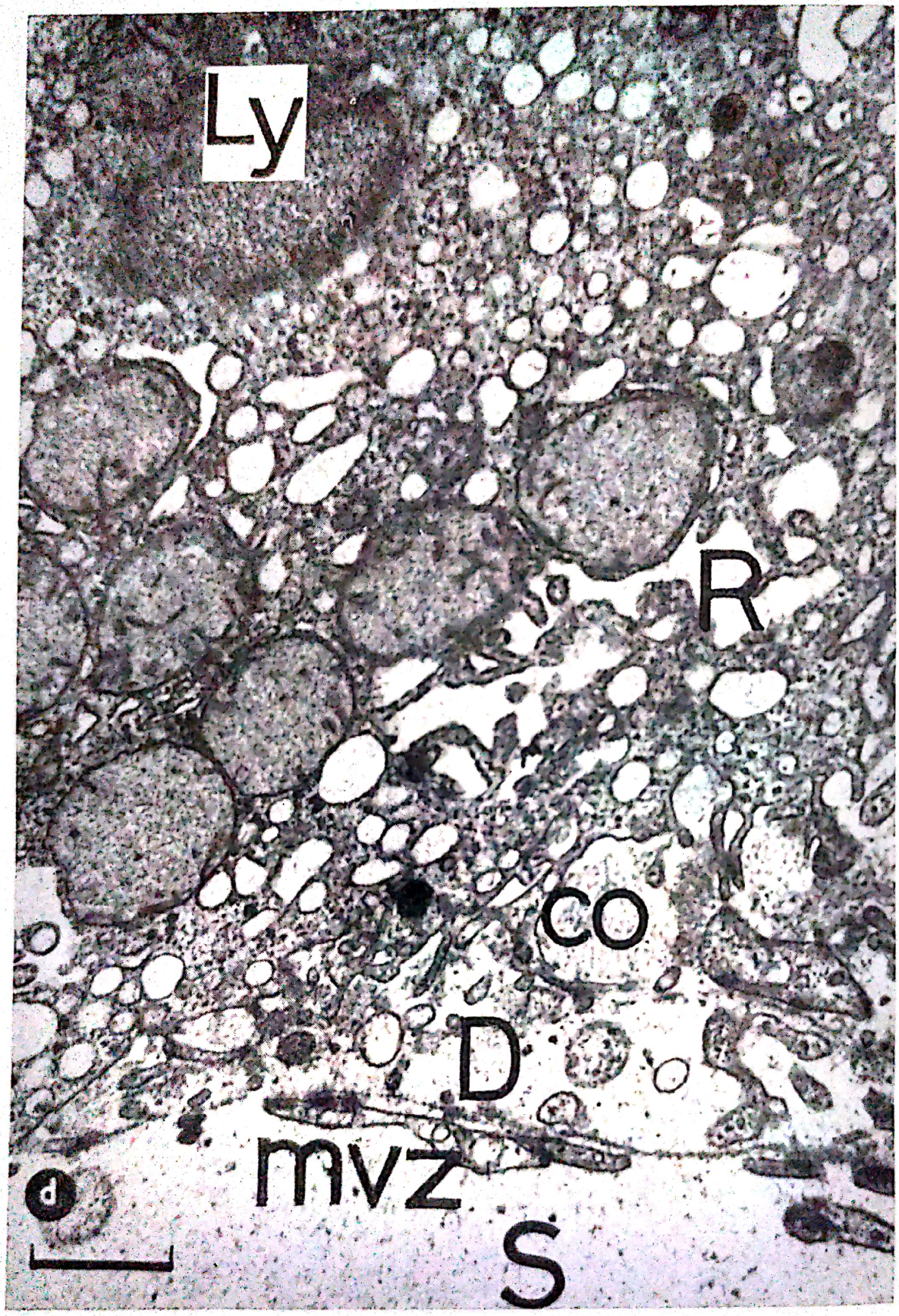


Fig. 9.12 d. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc reversibil* (× 16 000). Hepatocit parasinusoidal. Rarefierea şi dezorganizarea reticulului este pronunţată. Se remarcă apariţia unui lizozom secundar gigant şi edemul spaţiului *Disse* cu acumulare de material colagenic.

Scanned with OKEN Scanner

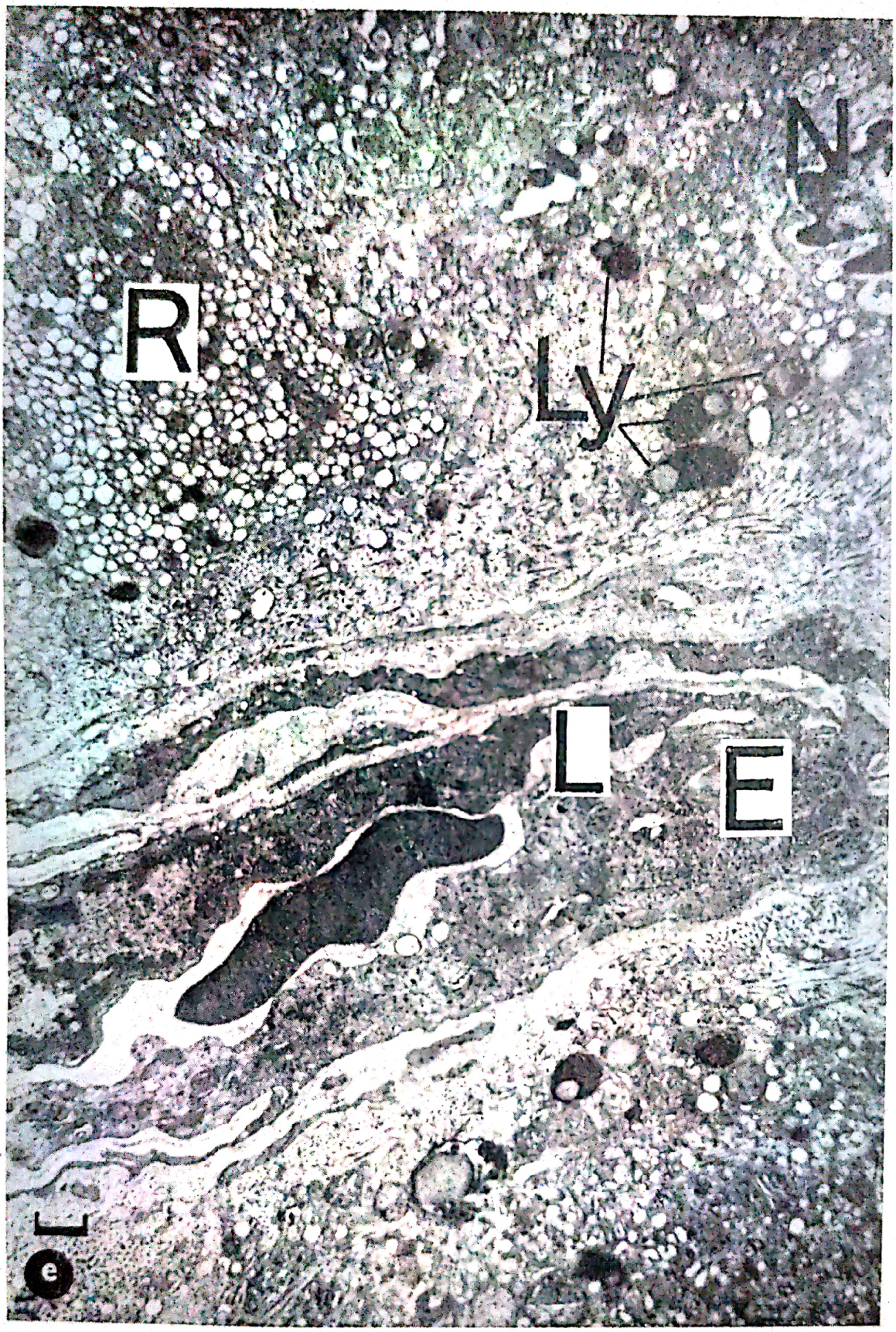


Fig. 9.12 e. Imagine electronooptică, ficat, ciine *şoc reversibil* (× 4 000). În lumenul unui capilar *(L)* un eritrocit *(Er)* este deformat datorită edemului intimacitului *(I)*. În cimpul paracapilar se remarcă o aglomerare de lizozomi secundari, o zonă de reticul dezorganizat şi un nucleu celular mult deformat în cadranul drept superior *(N)*.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 9.12 f. Imagine electronooptică, ficat, ciine, *şoc ireversibil* (× 16 000). Într-o zonă de reticul mult rarefiat, dar care mai păstrează granule de glicogen, apar mitocondrii cu inegalităţi accentuate, două dintre ele (m_1 şi m_2) prezentînd precipitaţii intramatriciale.

Scanned with OKEN Scanner

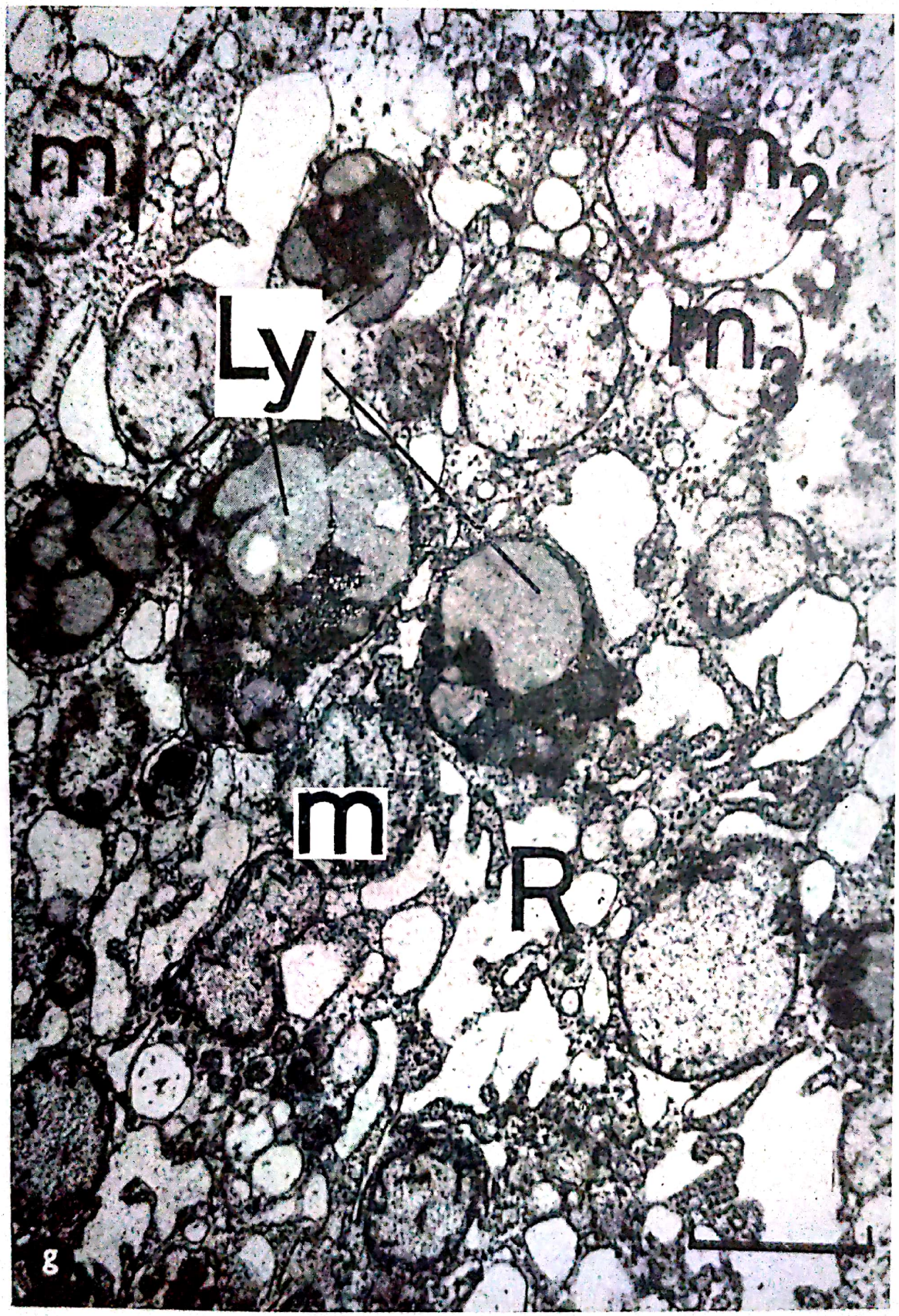


Fig. 9.12 g. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc ireversibil* (× 20 000). Pe fondul unui reticul endoplasmatic, profund modificat, apare un conglomerat de lizozomi secundari giganţi care înglobează într-o „veziculă fagocitară comună" microcorpusculi, fragmente reticulare şi mitocondrii. Mitocondriile prezintă fragmentarea crestelor (m_1), clarificarea matricei (m_2), şi discontinuităţi ale membranei externe (m_3).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 9.12 h. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc reversibil* (× 16 000). Joncţiuni hepatocitare menajînd canalicule biliare *(cb)* şi un sinusoid secţionat transversal *(S)*. Se remarcă numeroase zone de reticul rugos, hiperfuncţional *(er)* şi consumul aproape total al granulelor de glicogen. Mitocondriile sînt densificate şi apar aglomerări lizozomiale.

Scanned with OKEN Scanner

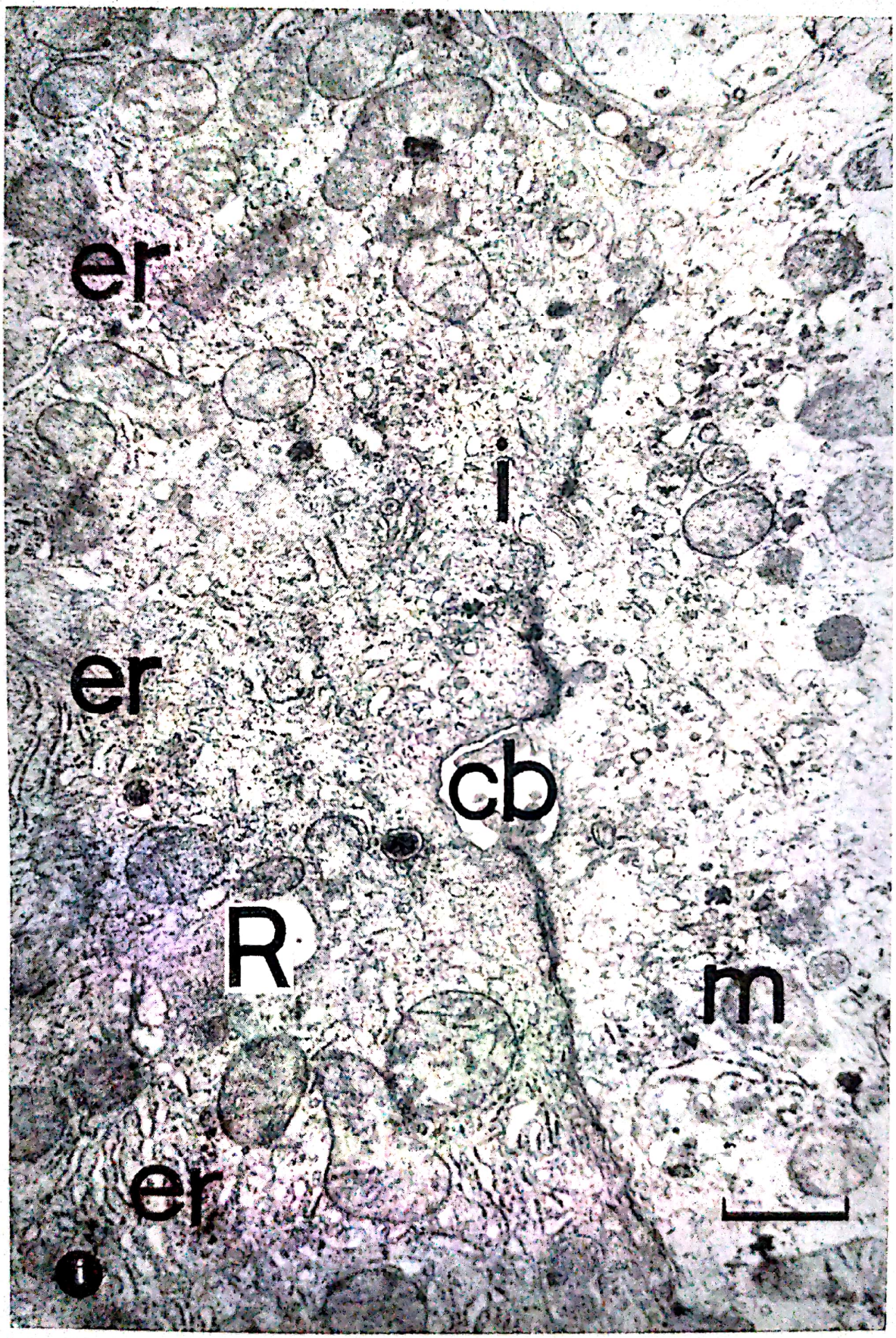


Fig. 9.12 i. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc reversibil* (× 16 000). Joncţiune hepatocitară conţinînd numeroase plaje de reticul rugos şi aglomerări mitocondriale.

Scanned with OKEN Scanner

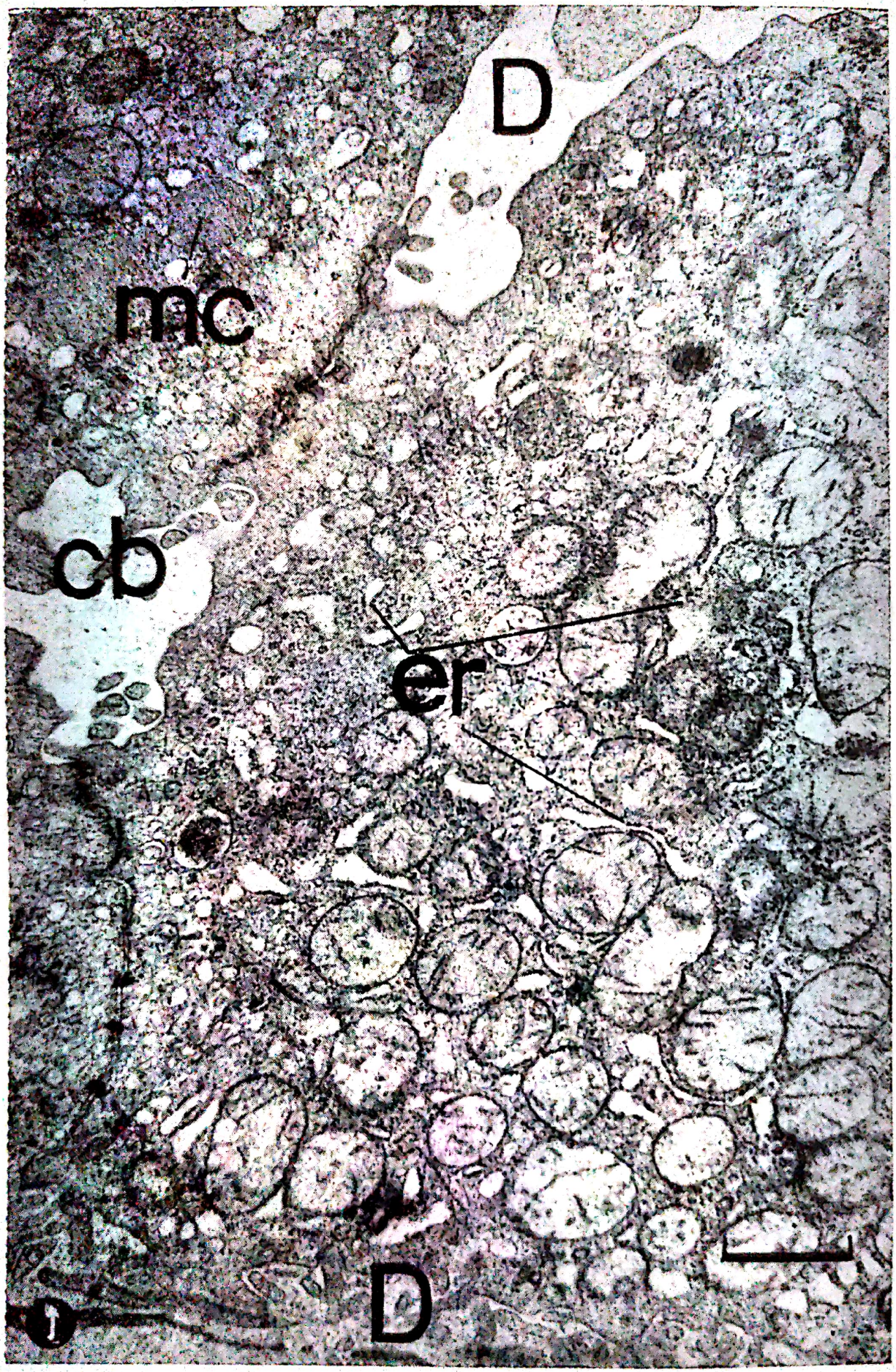


Fig. 9.12 j. Imagine electronooptică, ficat, ciine, *şoc reversibil* (protejat) (× 16 000). Joncţiuni hepatocitare mărginind canalicule biliare şi spaţii *Disse* parasinusoidale. Reticulul funcţional este răspîndit omogen, iar mitocondriile sînt în limite normale. Se remarcă numeroşi microcorpusculi *(mc)* şi se schiţează instalarea edemului în spaţiul *Disse*.

Scanned with OKEN Scanner

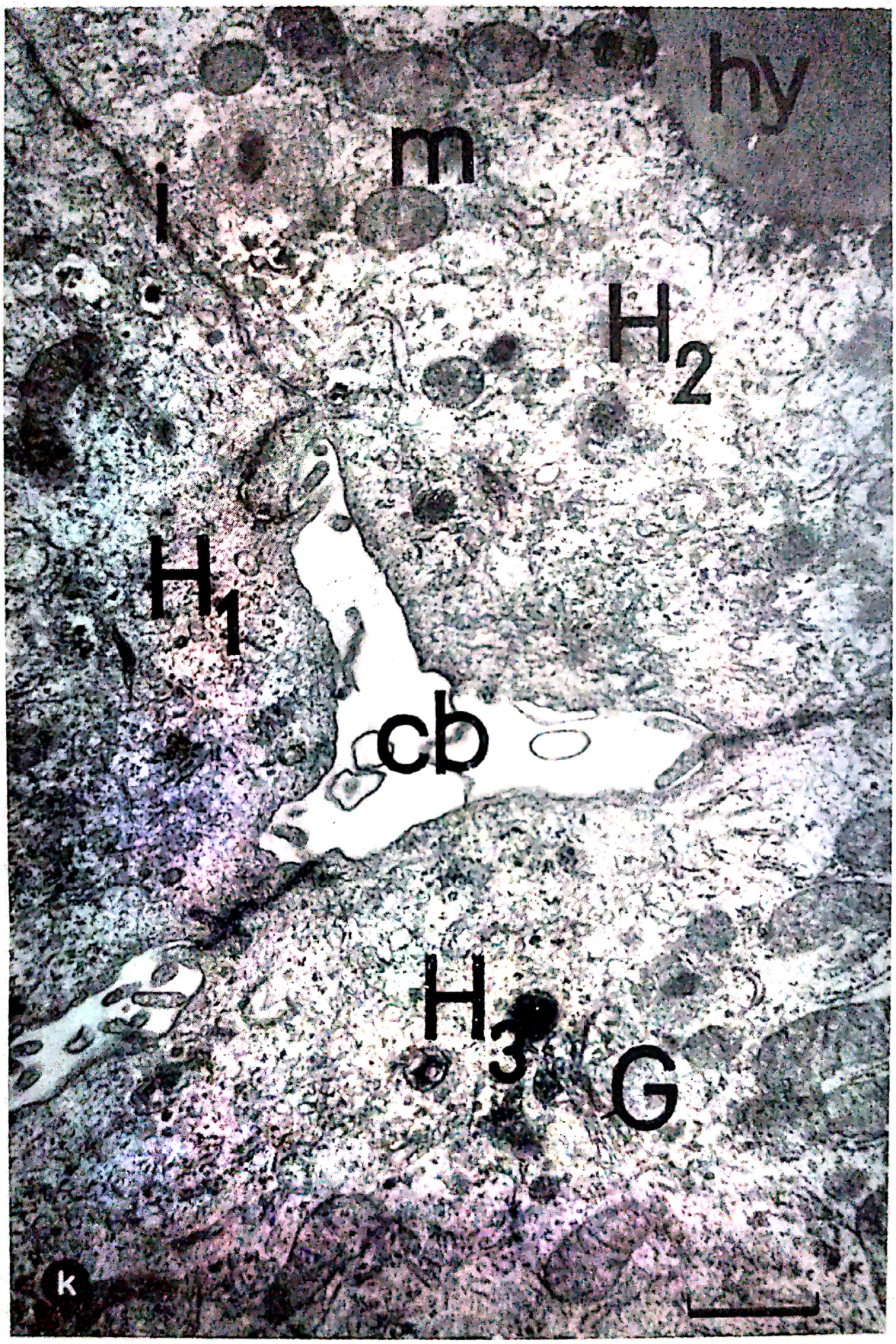


Fig. 9.12 k. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *șoc reversibil* (protejat) (× 16 000). Joncțiuni hepatocitare în jurul unui canalicul biliar. Se remarcă un bloc de hialin *(hy)* și un aparat *Golgi* fragmentar *(G)*.

Scanned with OKEN Scanner

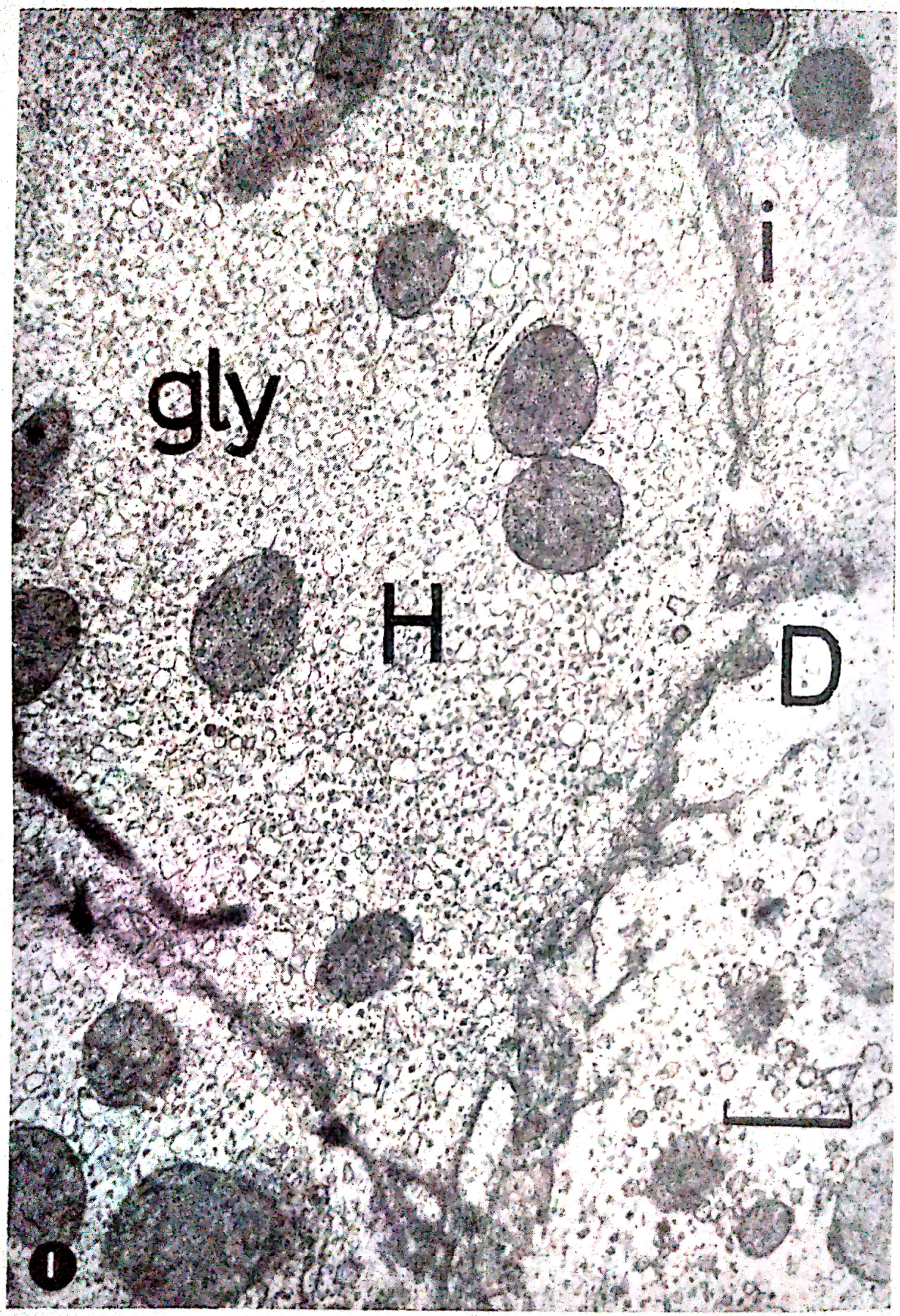


Fig. 9.12 I. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *șoc reversibil* (protejat) (× 16 000). Joncțiuni hepatocitare în care se remarcă abundența granulelor de glicogen în această fază reversibilă și densificarea hiperfuncțională a mitocondriilor.

Scanned with OKEN Scanner

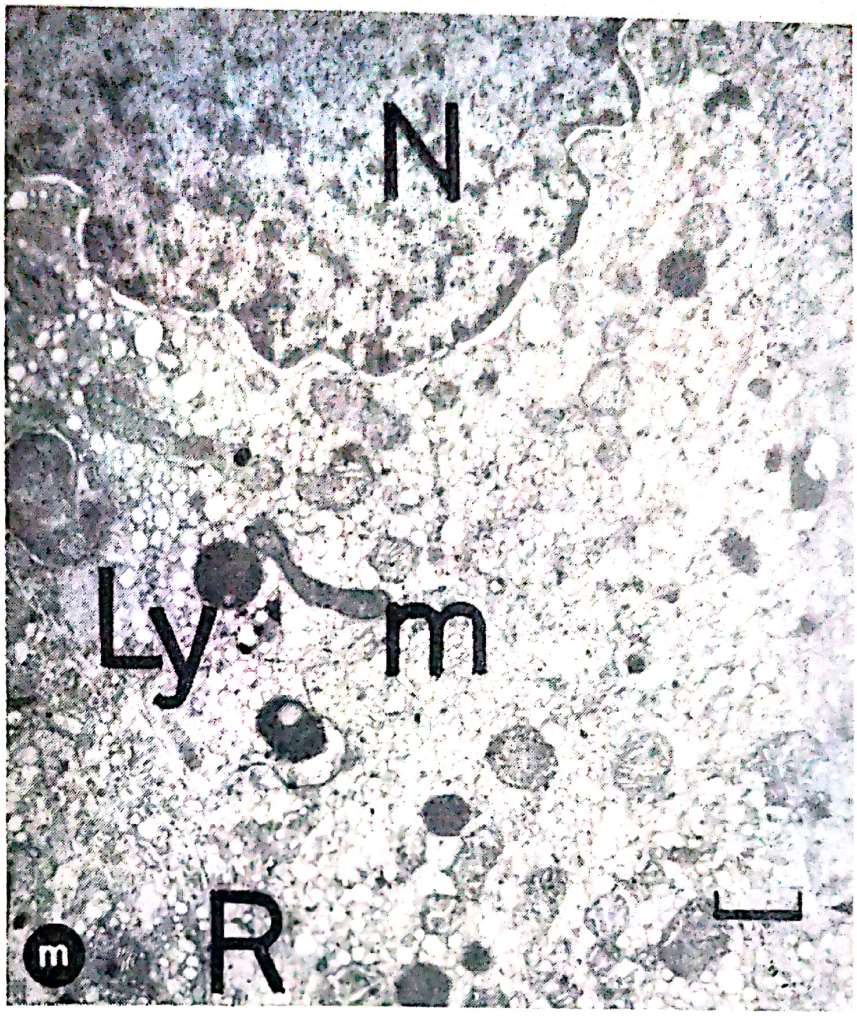


Fig 9.12 m. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc ireversibil* (× 24 000). Se remarcă o accentuată suferinţă nucleară, cu zbîrcirea conturului, depunerea de precipitate heterocromatiniene periferice şi cromatinoliză centrală

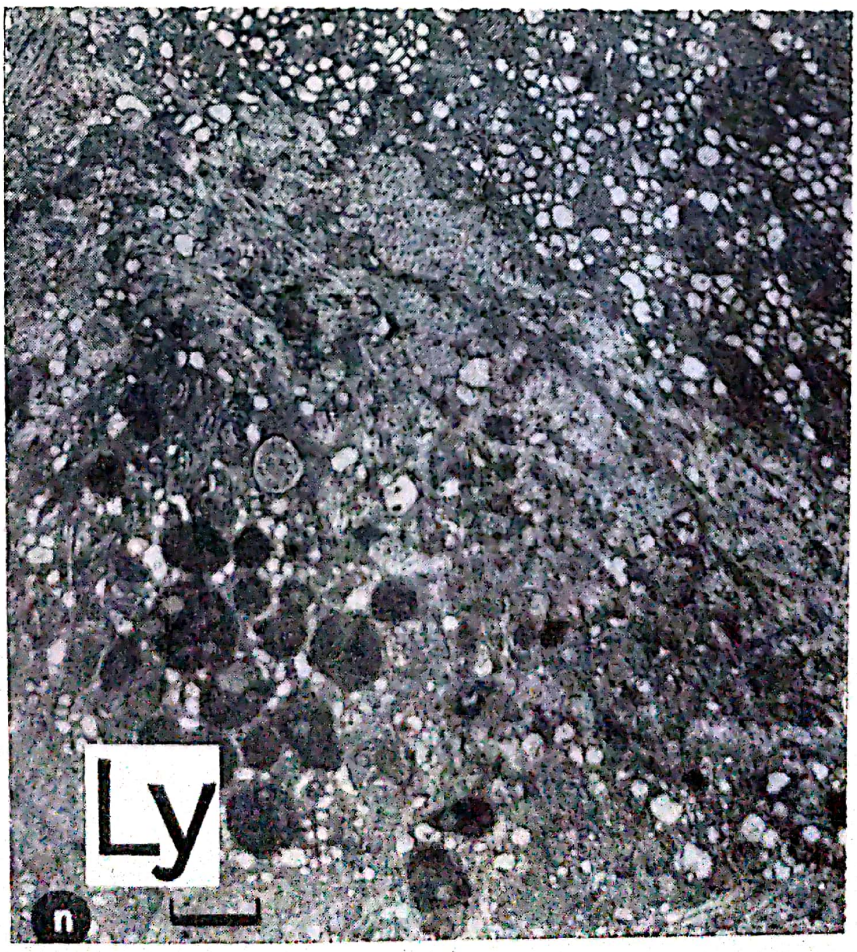


Fig. 9.12 n. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc ireversibil* (× 8 000). Aglomerare de lizozomi secundari.

Scanned with OKEN Scanner

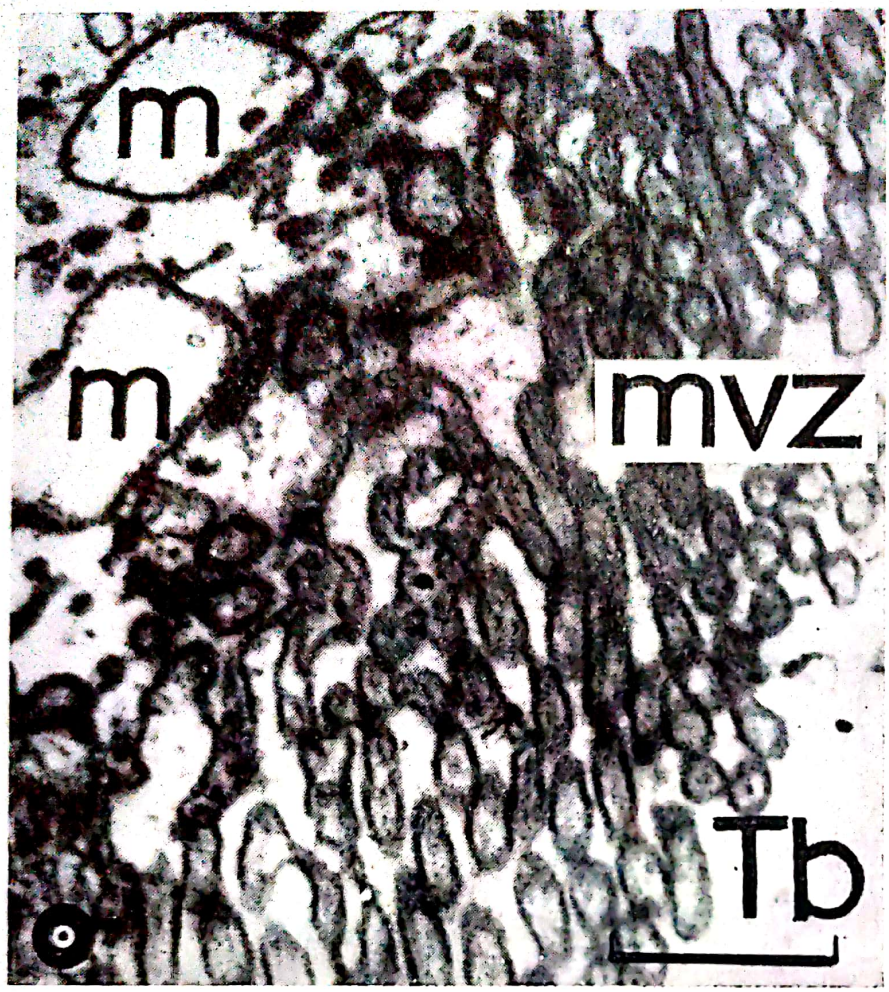


Fig. 9.12 o. Imagine electronooptică, rinichi, cîine, *şoc ireversibil* (× 20 000). Dezorganizarea profundă a tubulocitului *(tb)* cu densificarea bordurii „în perie" şi clarificarea mitocondriilor.

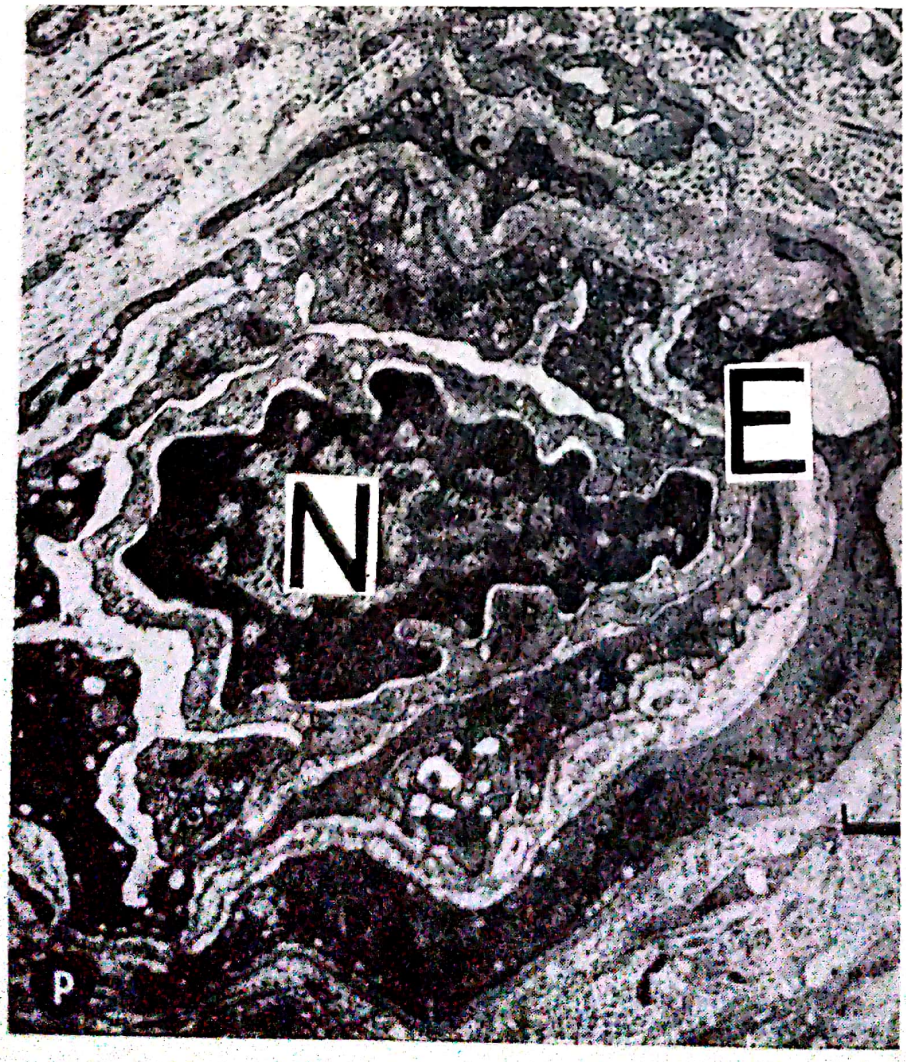


Fig. 9.12 p. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc ireversibil* (× 6 000). Endoteliocitului *(E)* unui capilar, cu nucleul zbîrcit *(N)* şi cu precipitate cromatiniene, obturează aproape întregul lumen capilar.

Scanned with OKEN Scanner

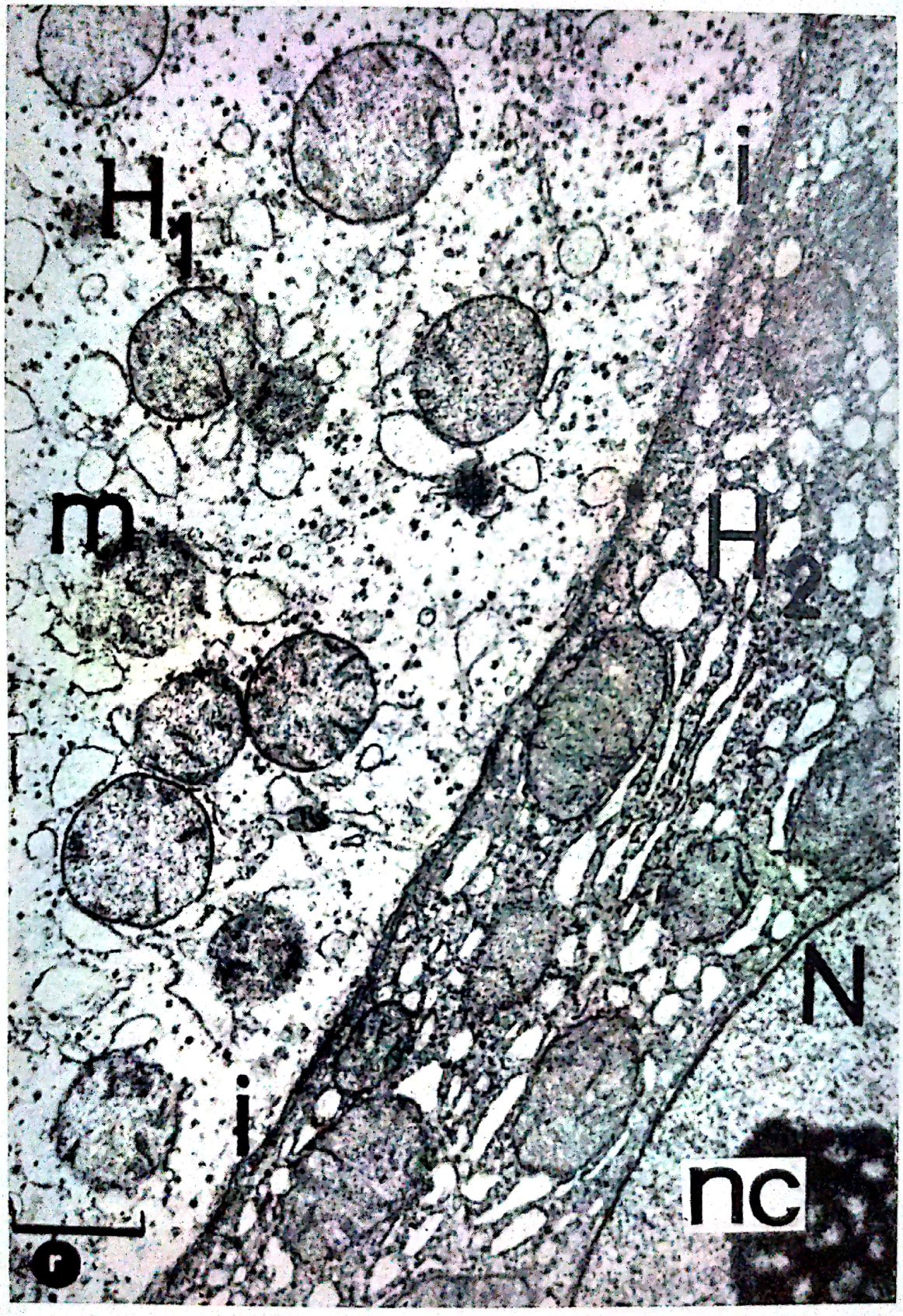


Fig. 9.12 r. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc ireversibil* (protejat) (× 16 000). Joncţiune hepatocitară, unde se remarcă persistenţa unor granule de glicogen şi în acest stadiu. Se observă o inegalitate de structură reticulară şi mitocondrială între hepatocitul H_1 şi hepatocitul H_2, aceasta din urmă conţinînd un nucleu *(N)* cu nucleol *(nc)* în limitele normale.

Scanned with OKEN Scanner

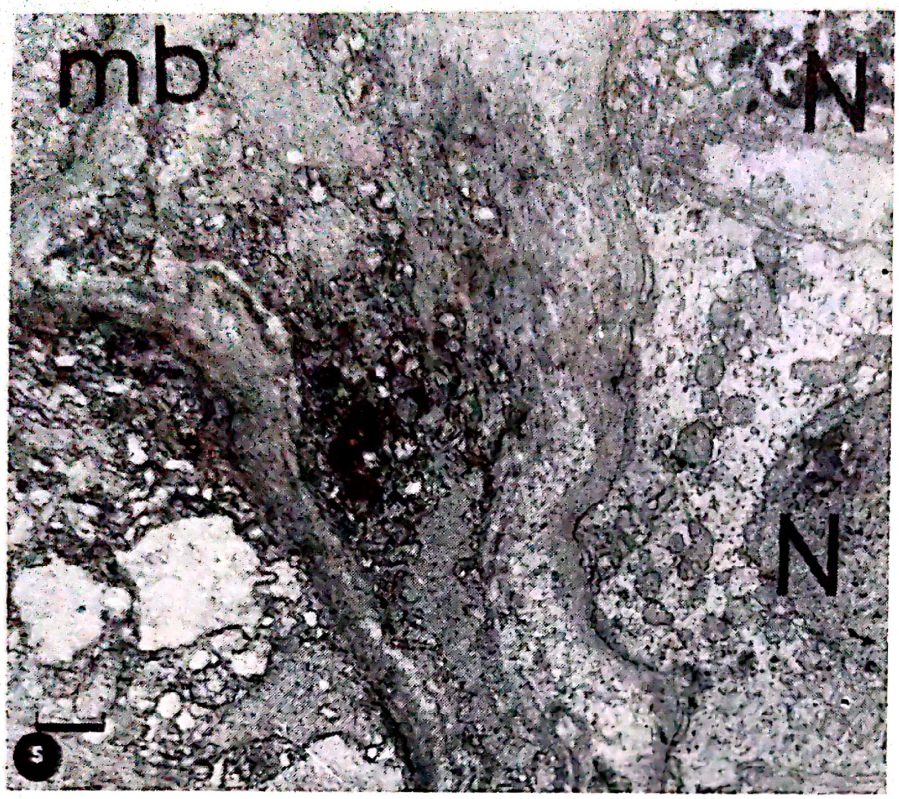


Fig. 9.12. s. Imagine electronooptică rinichi, cîine, *şoc ireversibil* (× 8 000) Joncţiuni celulare în zona glomerulară cu îngroşarea membranelor *(mb)*. Pe fondul unui reticul profund dezorganizat apar nuclei celulari cu alterări membranare şi cromatiniene evidente *(N)*.

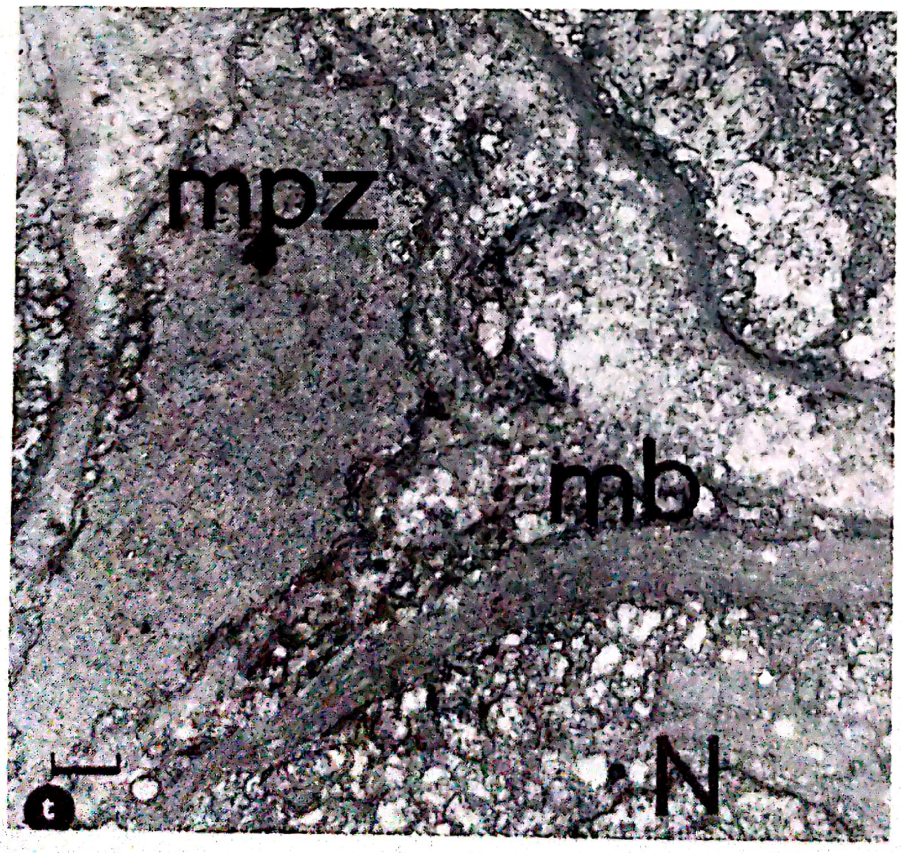


Fig. 9.12. t. Imagine electronooptică, rinichi, cîine, *şoc ireversibil* (× 8 000). Îngroşări membranare lamelare monstruoase *(mb)* şi precipitate mari intra si intercelulare de mucopolizaharide *(mpz)*.

Scanned with OKEN Scanner

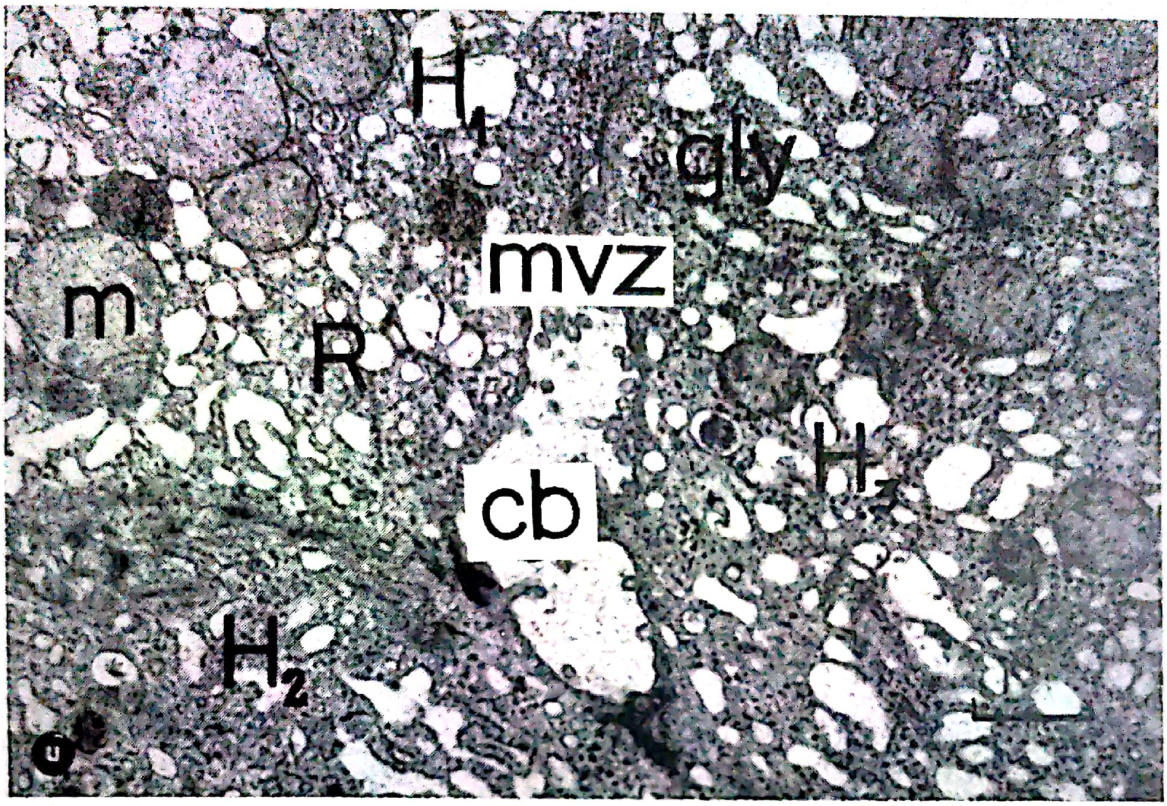


Fig. 9.12 u. Imagine electronooptică, ficat, ciine, *şoc reversibil (protejat)* (× 16 000). Joncţiunea a trei hepatocite (H_1, H_2 şi H_3) menajînd un canalicul biliar intact *(cb)* cu microvilozităţi *(mvz)*. Marcată rarefiere a reticulului în care mai persistă încă granule de glicogen *(gly)* şi mitocondrii integre *(m)*.

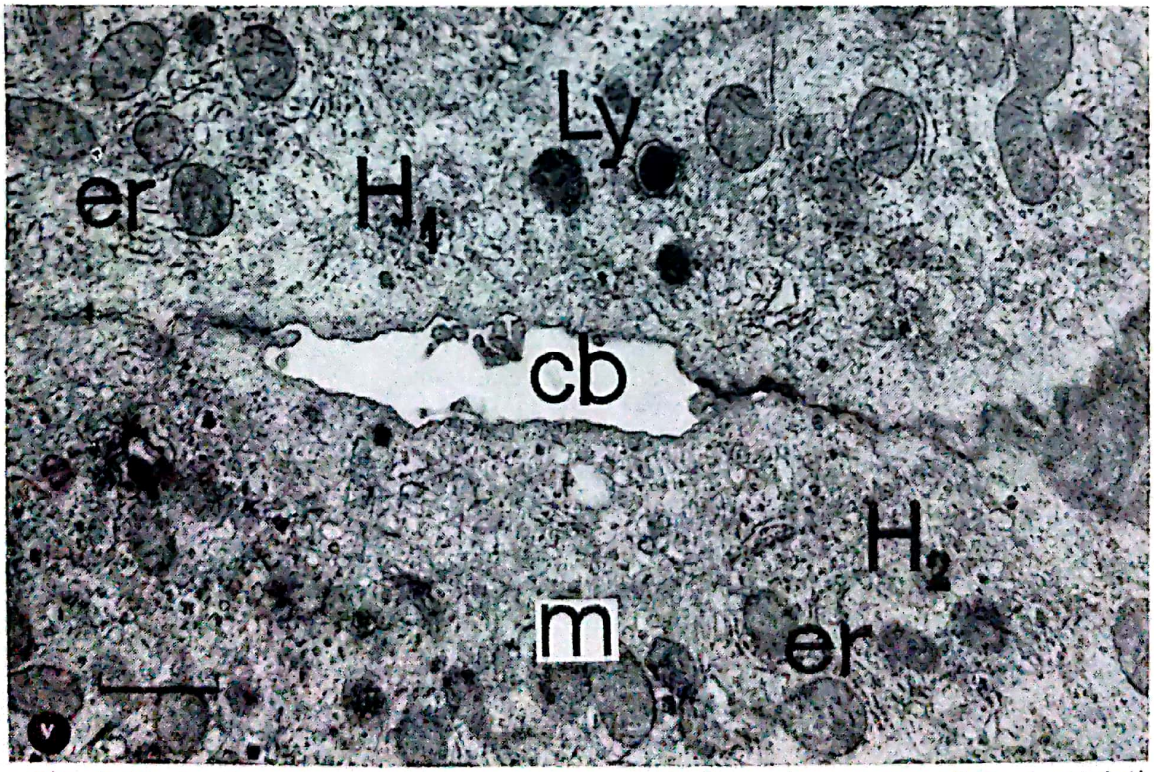


Fig. 9.12. v. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc reversibil* (protejat) (× 16 000). Două hepatocite (H_1 şi H_2) cu cîteva insule de reticul ergastoplasmatic rugos *(er)*. În general reticulul de fond este dezorganizat şi au apărut şi cîţiva lizozomi secundari *(Ly)*.

Scanned with OKEN Scanner

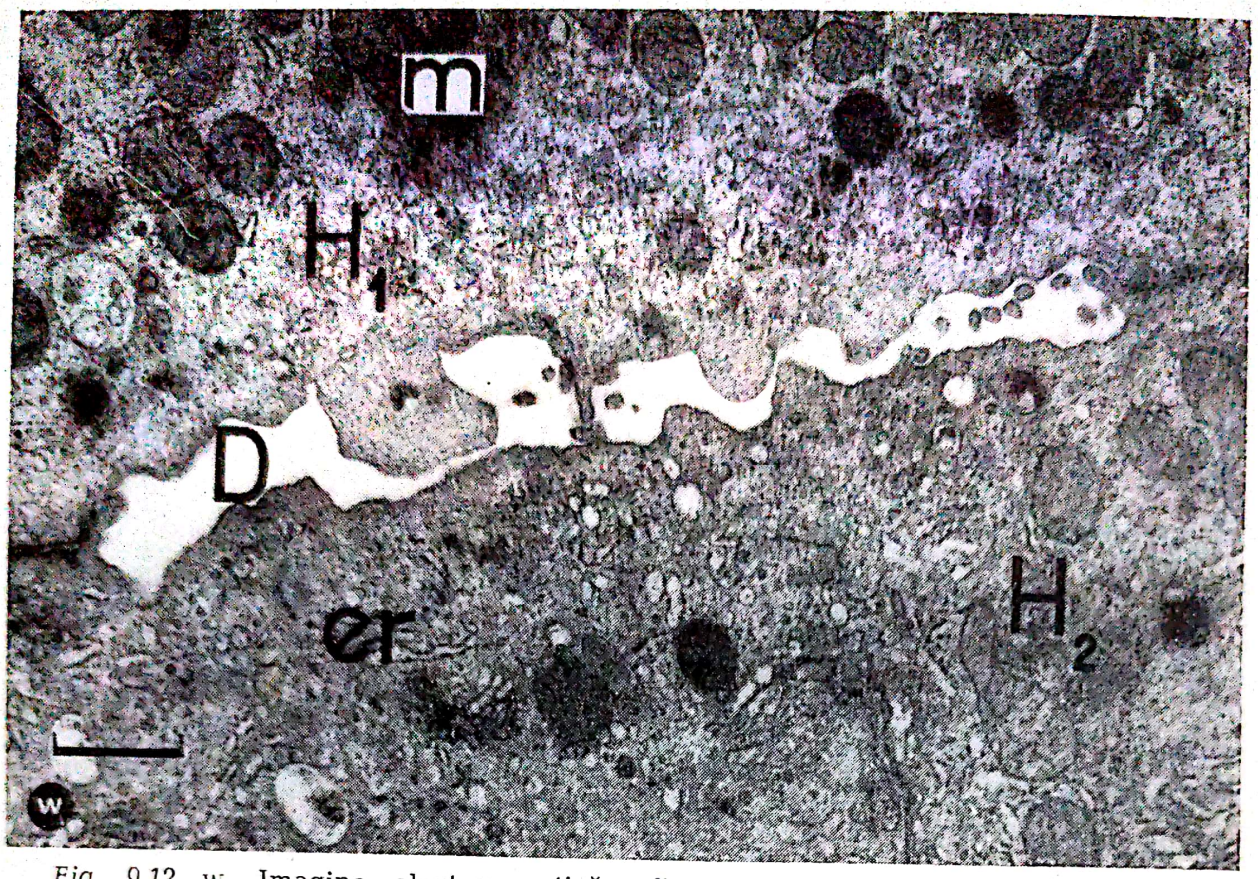


Fig. 9.12 w. Imagine electronooptică, ficat, cîine, şoc *reversibil* (protejat) (× 16 000). Două hepatocite *(H_1* şi *H_2)* delimitînd un spaţiu *Disse (D)*. Se remarcă lizozomi secundari şi microprecipitate diseminate printre mitocondrii funcţionale *(m)* şi reticul activ *(er)*.

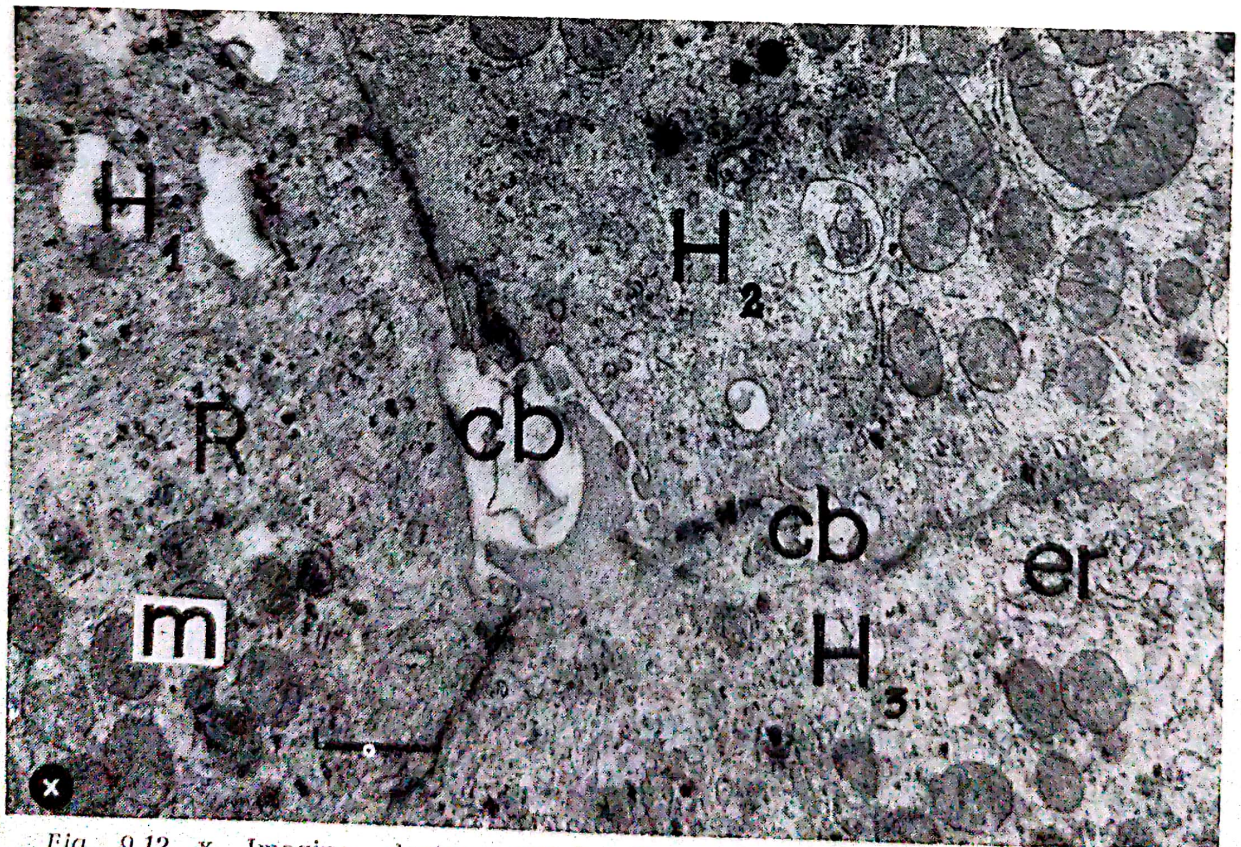


Fig. 9.12 x. Imagine electronooptică, ficat, cîine, şoc *reversibil* (protejat) (× 16 000). Trei hepatocite *(H_1, H_2* şi *H_3)* menajează două canalicule biliare *(cb)*. Cîteva mitocondrii *(m)* şi insule de reticul ergastoplasmatic apar izolate pe fondul unui reticul vacuolizat *(R)*.

Scanned with OKEN Scanner

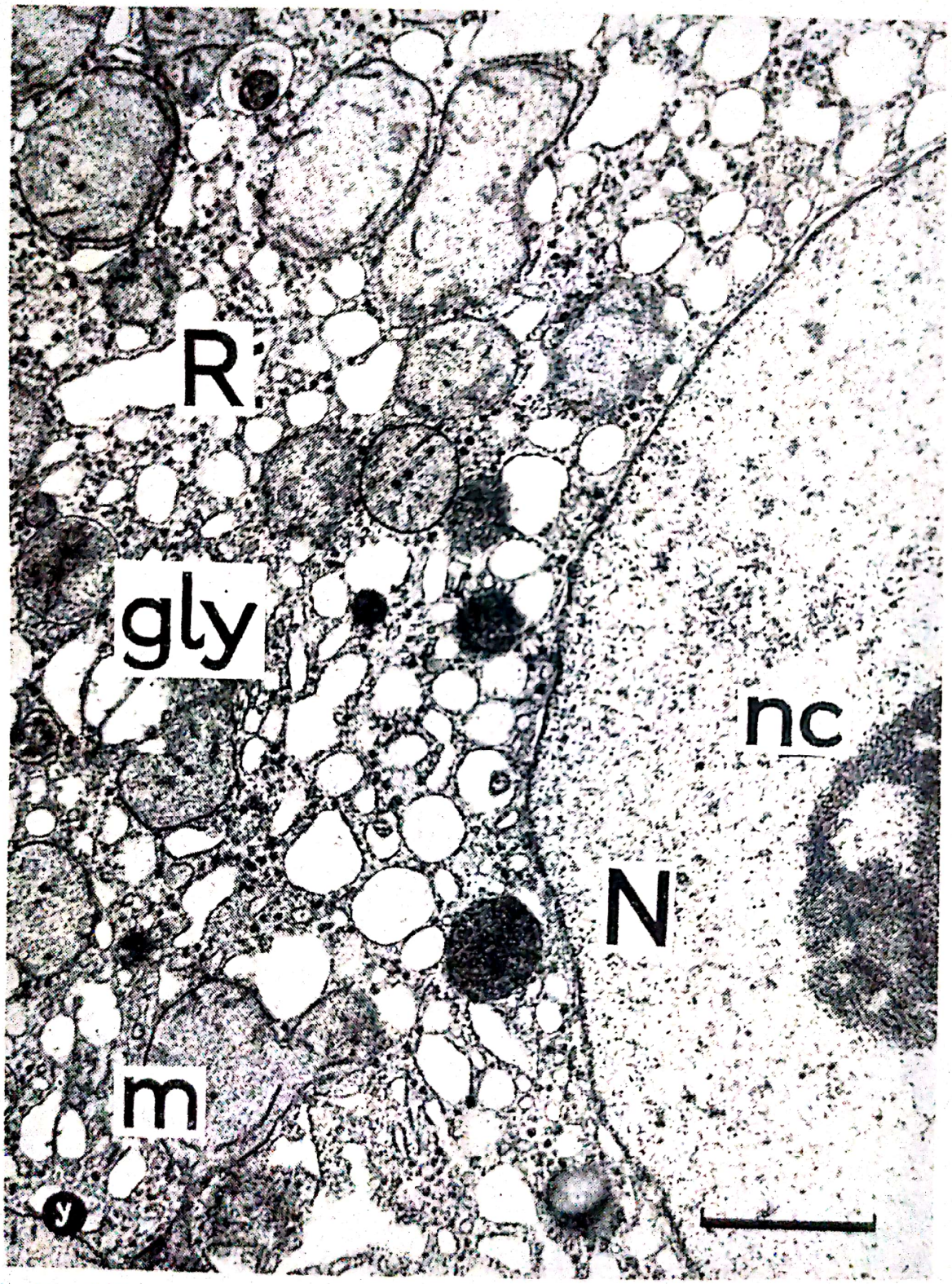


Fig. 9.12 y. Imagine electronooptică, ficat, *cîine, şoc ireversibil* (protejat) (× 16 000). Se remarcă integritatea nucleului *(N)* şi a nucleolului *(nc)* în acest stadiu avansat. Deşi reticulul este net dezorganizat *(R)* se mai păstrează cîteva granule de glicogen *(gly)* şi mitocondrii funcţionale *(m)*.

Scanned with OKEN Scanner

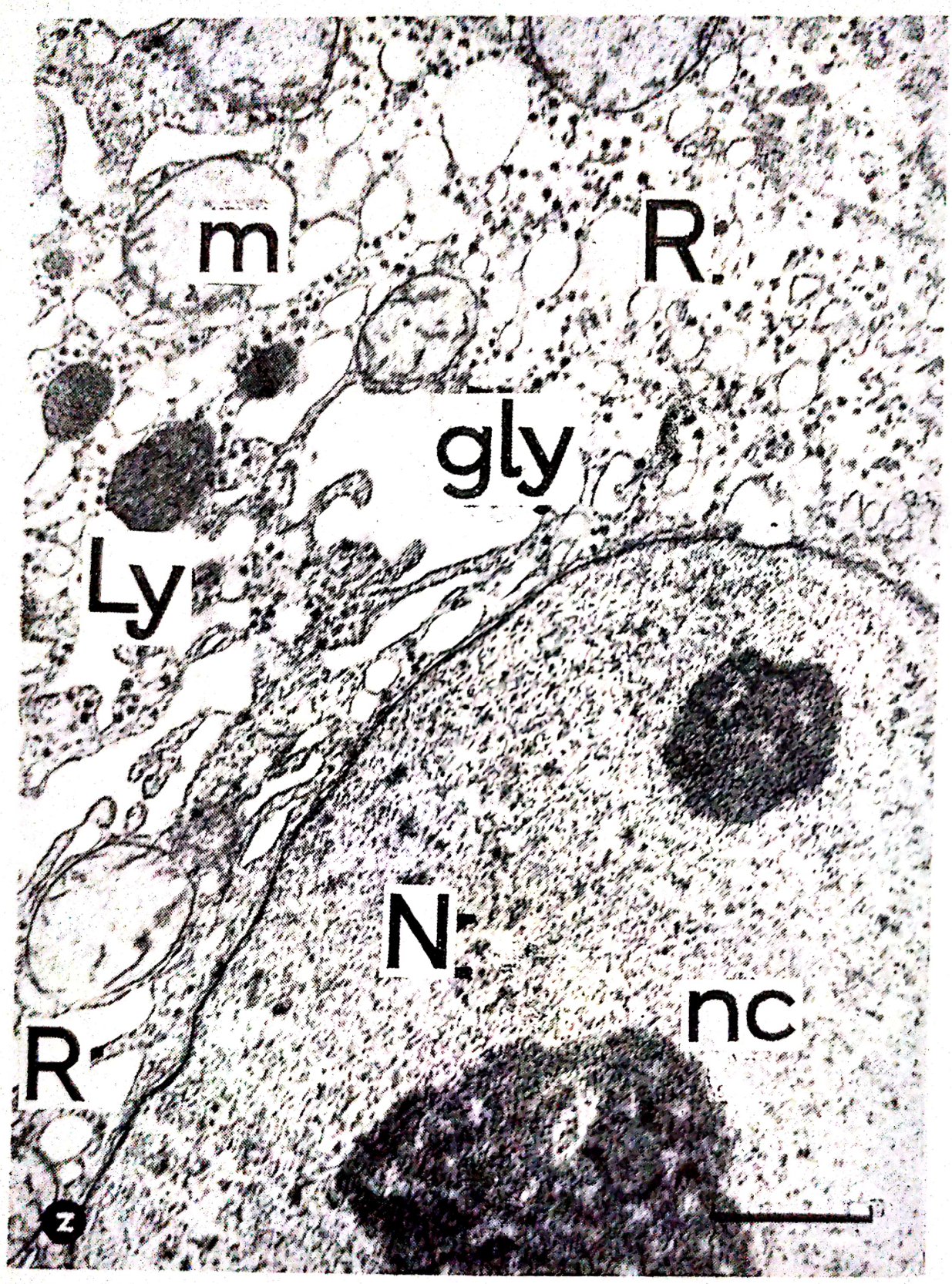


Fig. 9.12. z. Imagine electronooptică, ficat, cîine, *şoc ireversibil* (protejat) (× 16 000). Se remarcă intensă rarefiere şi dezorganizare a reticulului cu prezenţa lizozomilor secundari *(Ly)*. Totuşi, în acest stadiu avansat de şoc, celulele „protejate" mai conţin cîteva granule de glicogen *(gly)*, mitocondrii active *(m)* şi un nucleu *(N)* cu nucleol *(nc)* cu aspecte aproape normale.

Scanned with OKEN Scanner

fierea mitocondrială globală şi sporirea numărului de creste, ca aspect funcţional *hiperefector*. Sînt socotite drept leziuni degenerative *ireversibile:* precipitatele paracristaline, masele amorfe, compactarea şi zbîrcirea mitocondriei ca şi rupturile conturului mitocondrial.

Dintre leziunile celulare decelate ca particulare la nivelul diverselor organe în şoc trebuie amintite:

- fragmentarea în miocardocit a discurilor intercalare şi a striei Z [52];
- rupturi ale marginii în perie a tubulocitilor şi ale bazalei tubulare (glomerulii par foarte puţin afectaţi în şoc) [20, 38, 87];
- dispunerea peribiliară a lizozomilor hepatocitari [36];
- edem al spaţiului *Disse* pînă la dispariţia arhitectonicii sinusoidale [23, 37, 87].

În şoc microscopia electronică poate evidenţia cele mai fine pelicule de fibrină, deformările eritrocitare şi omogenizarea plachetelor, edemul membranar şi reticular, dar mai ales poate obiectiva confluarea şi hipertrofierea lizozomilor; apariţia de plaje de *lizozomi giganţi*, înglobînd elemente mitocondriale, microcorpi şi fragmente reticulare, marchează la nivel leptonic momentul ireversibil al autodistrugerii celulare [81].

9.6 BIOFIZICA CELULEI DE ŞOC

Studiul termodinamic al celulei şocate izvorăşte din combinarea datelor aparţinînd unor specialităţi diferite [26, 33, 45, 46, 59, 61, 67, 70, 71, 76, 80].

Pentru a putea înţelege biofizica celulei de şoc se impune rememorarea cîtorva noţiuni.

9.6.1. ELEMENTE DE TERMODINAMICĂ IREVERSIBILĂ

Termodinamica clasică este de fapt *termostatică*, deoarece principiile ei, exprimate sub formă de egalităţi, se aplică proceselor considerate în stări de echilibru, de reversibilitate; în realitate, aproape toate procesele naturale sînt o *succesiune dinamică* de stări de echilibru. Întreaga fenomenologie materială este într-o perenă continuitate, aspectul său reversibil fiind numai o considerare temporară a unui moment de întîlnire între procese, care decurg de fapt *ireversibil*. Înţelegînd să deservească mai util realitatea, termodinamica modernă este *termodinamica proceselor ireversibile*, ale cărei aplicaţii s-au extins repede şi în biologie [33, 43, 59].

Evoluînd într-o transformare elementară, orice sistem schimbă cu mediul exterior o cantitate de căldură, Q_{el}; ca urmare, sistemul îşi modifică entropia, S, conform relaţiei:

$$\boxed{dS \geqslant \frac{Q_{el}}{T},} \qquad (1)$$

în care T este temperatura absolută.

Pentru un proces considerat reversibil relaţia (1) ia forma:

$$\boxed{TdS - Q_{el} = 0,} \qquad (2)$$

adică într-un proces reversibil cantitatea de căldură schimbată cu mediul exterior este egală cu variaţia entropiei sistemului.

Spre deosebire de procesele reversibile, la procesele ireversibile cantitatea de căldură schimbată cu mediul exterior este mai mică decît

Scanned with OKEN Scanner

variația entropiei sistemului, fiind adevărată inegalitatea :

$$TdS - Q_{el} > 0 \qquad (3)$$

sau

$$TdS > Q_{el}. \qquad (4)$$

Așadar, într-un proces ireversibil variația entropiei depășește cantitatea de căldură schimbată cu mediul.

Rezultatul diferenței din relația (3), notat cu $\overline{Q}_{el}$, poartă numele de *cantitate de căldură necompensată* și semnifică cu cît este mai mare variația entropiei sistemului față de cantitatea de căldură, Q_{el}, schimbată cu mediul. Cu această notație relația (3) se scrie astfel :

$$TdS - Q_{el} = \overline{Q}_{el}. \qquad (5)$$

Ținînd seama de relația (5), se obține :

$$dS = \frac{Q_{el}}{T} + \frac{\overline{Q}_{el}}{T}. \qquad (6)$$

În relația de mai sus raportul Q_{el}/T reprezintă *entropia schimbată de sistem cu exteriorul*, dS_e, iar $\overline{Q}_{el}/T$, *variația entropiei interne* (dS_i). Așadar, relația (6) poate fi scrisă sub forma :

$$dS = dS_e + dS_i, \qquad (7)$$

iar relația (4), sub forma :

$$dS > dS_e \qquad (8)$$

și, prin urmare,

$$dS_i > 0. \qquad (9)$$

Relația (9) exprimă realitatea că *într-un proces ireversibil* entropia internă a sistemului și a mediului său exterior (considerat în ansamblu) crește sau, altfel spus, *procesele ireversibile generează entropie în sistem* [33, 66].

Termodinamica clasică admitea posibilitatea dispariției entropiei dintr-un loc pe socoteala producerii ei în alt loc. Termodinamica proceselor ireversibile neagă formal o astfel de desfășurare simplistă a evenimentelor și introduce în schimb teoria *proceselor cuplate*, care prevede că în unul și același loc se pot petrece cîteva procese cuplate (dintre care unele pot pierde entropie), cu condiția ca ele să se desfășoare concomitent cu *cel puțin un proces ireversibil generator de entropie*, astfel încît variația totală a dS_i să fie pozitivă în locul considerat.

Procese reversibile cuplate cu unul sau mai multe procese ireversibile (numite *procese cuplante)* se petrec pretutindeni în organismul uman (de exemplu, gradienții osmotici de traversare a apei sînt cuplați cu procesul ireversibil cuplant de trecere transmembranară a ionului de Na).

Este necesar să mai fie introduse cîteva noțiuni: se numesc *forțe termodinamice*, X, gradienții unor mărimi intensive care determină procese ireversibile într-un sistem termodinamic dat (exemplu : gradienții de temperatură, de potențiale chimice, de forțe mecanice ale unui agent șocogen etc.). Se numesc *fluxuri termodinamice*, J, vitezele de variație ale unor mărimi extensive generate de forțele termodinamice (exemplu : energia sub diversele ei forme de manifestare).

În termodinamica proceselor ireversibile se postulează că *fluxurile*

termodinamice sînt funcţii lineare ale forţelor termodinamice din sistem :

$$J_j = \sum_{k=1}^{n} L_{jk} X_k \ (j = 1,2, \dots, n), \quad (10)$$

unde L_{jk} reprezintă *coeficienţii fenomenologici* definiţi de principiul lui *Onsager*. Fiind dat un sistem termodinamic deschis şi un sistem liniar omogen de ecuaţii fenomenologice, cu matricea coeficienţilor fenomenologici de forma :

$$L_{mj} = \sum a\ (m,\ k)\ L_{jk}, \quad (11)$$

principiul lui *Onsager* statuează că *matricea coeficienţilor fenomenologici este simetrică* [33, 66].

Se observă că ireversibilitatea unui proces se datoreşte tocmai diferenţelor mărimilor *intensive* care definesc *forţele termodinamice*. Aceste forţe sînt răspîndite pretutindeni în natură, gradienţii termici şi de concentraţii materiale „pulsînd" în lumea mineralelor ca şi în acizii nucleici ai vieţuitoarelor. Existenţa acestor forţe se exprimă prin variaţia unor mărimi *extensive* (cum sînt energia şi masa), care se manifestă ca *fluxuri termodinamice*.

Cu ajutorul acestor noţiuni se poate defini acum şi *sursa de entroprie*, σ, ca o sumă a *produselor dintre forţele termodinamice şi fluxurile conjugate lor, ce se manifestă într-un proces ireversibil :*

$$\sigma = \sum X_j J_j. \quad (12)$$

Aşadar, desfăşurarea unui proces ireversibil presupune existenţa unei forţe termodinamice a cărei sursă poate fi o diferenţă dintre forţe mecanice, chimice, nucleare, de temperatură etc. Odată declanşat, procesul se va manifesta prin dislocarea unei cantităţi de energie sau de masă, adică prin generarea unor fluxuri termodinamice.

Procesul evoluează, în sensul micşorării forţelor declanşante, spre o stare de echilibru (cînd forţele termodinamice ajung egale cu zero). Niciodată însă evenimentele nu se petrec atît de simplu ; în timpul desfăşurării procesului iniţial sînt cuplate cinetic mai multe fluxuri cu acţiune contrară. În fig. 9.13 este

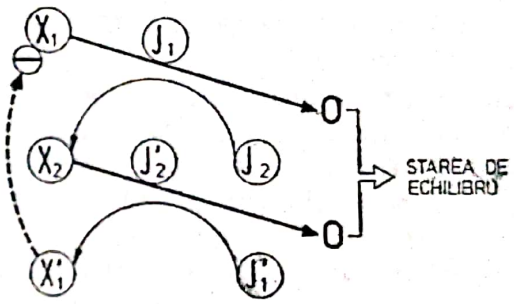


Fig. 9.13. Fluxuri termodinamice frenatoare cuplate.

ilustrată următoarea înlănţuire de fenomene : o forţă primară X_1 produce fluxul J_1, care are tendinţa de a reduce forţa X_1 la zero, astfel încît sistemul să ajungă la starea de echilibru. Dar la fluxul J_1 se cuplează fluxul J_2 — generat de însăşi acţiunea fluxului J_1 (de exemplu, trecerea transmembranară a cationilor, datorită unui gradient electric, generează un gradient de concentraţie şi reciproc). Fluxul J_2, acţionînd în sens contrar fluxului J_1, va tinde să îndepărteze sistemul de starea de echilibru, dezvoltînd totodată şi forţa secundară X_2. Aceasta din urmă generează propriul ei flux conjugat, J_2', care are tendinţa de a reduce forţa X_2 la zero. Fluxul J' se opune fluxului J_2 şi generează şi el

un flux J_1', opus lui J_1. *Fluxul* J_1' *abate sistemul de la starea de echilibru şi dă naştere forţei conjugate* X_1, *care frînează forţa iniţială* X_1. Ca urmare a acestor procese sinergice, conjugate şi cuplate, procesul iniţial tinde ireversibil şi asimptotic spre echilibru, fiind *frînat intern de cuplarea reciprocă a fluxurilor (Guminschi, Rashevsky).*

Sursa de entropie tinde astfel să scadă lent, dar continuu, devenind nulă cînd sistemul atinge starea de echilibru. Pe acest drum sistemul se poate opri un timp şi poate deveni *staţionar,* păstrîndu-şi proprietăţile termodinamice (prin reglarea internă a fluxurilor potrivnice). Deoarece sistemul se echilibrează, în stare staţionară σ are valoarea constantă, care e de fapt valoarea minimă posibilă (ca sursă de entropie pozitivă a sistemului).

Analiza proceselor ireversibile demonstrează dependenţa complexă a fluxurilor de forţele termodinamice ; fiecare flux depinde de toate forţele sistemului, relaţiile fiind cu atît mai complexe cu cît procesul va decurge mai „violent", sau, cu alte cuvinte, cu cît „turbulenţa" acestuia va fi mai mare.

Conform ecuaţiei (10), se admite că fluxurile sînt funcţii liniare de toate forţele sistemului, în ecuaţie intervenind şi coeficienţii fenomenologici definiţi de *Onsager.*

În realitate, procesele ireversibile naturale, mai ales cele din biofizică, nu decurg după simple funcţii liniare, ci după funcţii mult mai complicate.

Totuşi orice proces biofizic ireversibil decurge astfel încît sursa sa de entropie pozitivă să scadă în ansamblul sistemului. Evoluţia procesului este întotdeauna complicată de o avalanşă de fluxuri care se cuplează şi se conjugă cu forţele iniţiale. La aceste variaţii se pot aplica, numai în mod arbitrar, relaţiile fenomenologice ale lui *Onsager. Dacă forţele exterioare perturbatoare sînt violente (ca în cazul energiilor şocogene), sistemul poate tinde spre o stare staţionară de ordinul zero (stare de echilibru care în clinica umană echivalează cu moartea).*

Într-un sistem neizolat adiabatic (de exemplu, organismul uman şi mediu său extern imediat) schimbul de entropie cu mediul exterior poate fi pozitiv, dar şi negativ. Aşadar se poate întîmpla temporar ca entropia totală a sistemului, chiar în cursul unui proces ireversibil, să crească ori să scadă, sau să rămînă constantă (dacă se ajunge la starea staţionară) .

O forţă de perturbaţie (de exemplu, forţa agentului şocogen, X_s) generează un flux ce acţionează în acelaşi sens cu ea şi care — prin generarea de fluxuri cuplate — va micşora forţa de perturbaţie tinzînd să readucă sistemul în starea staţionară (aplicarea la procesele ireversibile a principiului lui *Le Chatelier). Rezultă că orice perturbaţie produce o creştere a sursei de entropie a sistemului, declanşînd fluxuri cuplate care tind să readucă sistemul la starea staţionară.* În acest mod se produc şi procesele în organismul uman şocat.

Conform termodinamicii clasice, organismul viu este un sistem nestabil şi reversibil, astfel încît dezvoltarea lui, însoţită de o continuă ordonare şi de moarte, apare ca un fenomen inexplicabil.

Termodinamica modernă consideră fiecare dintre fenomenele vitale ca o suită de procese cuplate ce obţin entropie prin reacţii ireversi-

Scanned with OKEN Scanner

bile cuplante. Fenomenele vitale *individuale* au astfel, în realitate, un început şi un sfîrşit, trecînd printr-o succesiune de stări staţionare. Perenitatea ireversibilă a filmului biologic este însă asigurată prin răscrucea fecundării, generatoare de noi surse de entropie pozitivă pentru fiecare specie.

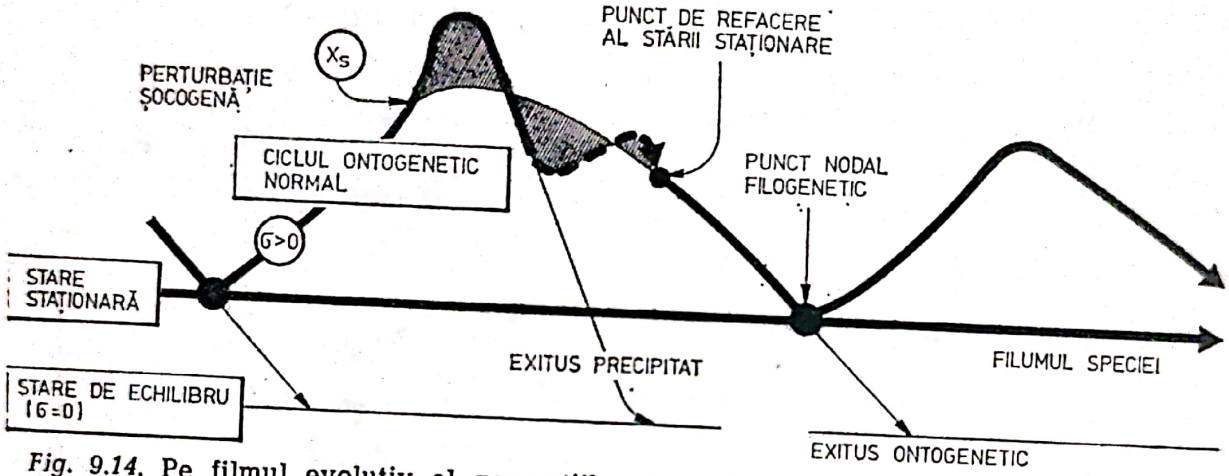


Fig. 9.14. Pe filmul evolutiv al generaţiilor succesive perturbaţia şocogenă poate fi rezolvată prin refacerea stării staţionare sau poate provoca exitusul precipitat al individului (către starea de echilibru).

Reacţiile metabolice energogenetice sînt procesele care plătesc costul tuturor proceselor vitale cuplate ale organismului.

În timpul activităţii sale normale organismul uman dobîndeşte o stare staţionară fiziologică, caracterizată printr-o sursă de entropie cu valoare minimă *(steady-state).* În anumite condiţii date de mediu extern, această stare stabilă are *proprietatea de a se regenera după perturbaţiile provocate de cauze exterioare,* prin stimularea sursei de entropie pozitivă a organismului. Acest plus de entropie dobîndit prin efort metabolic se va opune cauzei externe şi-i va estompa efectele.

Un agent şocogen (forţa X_s) provoacă o perturbaţie deosebit de profundă a sistemului, iar creşterea entropiei pozitive ca şi fluxurile interne de frenaj, uneori, nu mai au timpul necesar reobţinerii stării staţionare; în aceste cazuri organismul şocat poate atinge rapid starea de echilibru (exitusul), cu mult înaintea momentului ontogenic al evoluţiei sale normale. În acest sens şocul poate fi înţeles şi ca un atac îndreptat împotriva speciei, putînd să scoată uneori individul din lanţul filogenetic al acesteia (fig. 9.14).

9.6.2 OSCILAŢII TERMODINAMICE ÎN CELULA DE ŞOC

Şocul poate fi considerat un proces patologic evoluînd în spaţiul oferit de pacient, ce se comportă ca un sistem termodinamic ireversibil neadiabatic (deschis faţă de mediul exterior). Evenimentele energetice generate de agentul şocogen *(sindromul lezional)* şi de răspunsul neuroendocrin al organismului *(sindromul reacţional)* stau la baza tuturor simptoamelor şi semnelor clinice. Abordarea termodinamică a organismului

şocat în ansamblul său ar fi greoaie şi n-ar conduce la concluzii utile terapeuticii. Organismul uman poate fi însă considerat o *sumă celulară cibernetică*. La rîndul ei, celula dispune de *subsisteme generatoare de entropie* la nivelul acestora petrecîndu-se, de-a lungul vieţii individului, *procese ireversibile*.

Cel puţin două sînt subsistemele celulare generatoare de entropie pozitivă :

- *subsistemul enzimatic*, care, în reţeaua liniilor metabolice de anabolism-catabolism, are minimum cîte un *punct nodal ireversibil* pe fiecare rută fundamentală (de exemplu, trecerea acidului piruvic în acetat activ) ;
- *subsistemul membranar* devenit, de mai mult de un deceniu, model de sistem biologic în care se petrec procese termodinamice ireversibile *(Katchalsky)*.

Fie σ' sursa de entropie generată în mod normal, la starea staţionară fiziologică, de subsistemul enzimatic energogen, care, datorită forţei X', realizează fluxul J',

$$\sigma' = \sum_{j=1}^{n} X'_j J'_j, \qquad (13)$$

şi σ'', sursa de entropie, generată în aceleaşi condiţii, de subsistemul membranar, a cărei relaţie este asemănătoare formulei (13) :

$$\sigma'' = \sum_{j=1}^{n} X''_j J''_j. \qquad (14)$$

Sursa de entropie a macrosistemului în *stare staţionară fiziologică* va fi :

$$\sigma = \sigma' + \sigma'' = \sum_{j=1}^{n} X_j J_j. \qquad (15)$$

Fluxul termodinamic global al macrosistemului în starea staţionară va fi dat de relaţia :

$$J_j = \sum_{k=1}^{n} L_{kj} X_k. \qquad (16)$$

Formulele (15) şi (16) nu sînt decît formulele generale (12) şi (10) considerate la organismul uman luat în ansamblu (fig. 9.15).

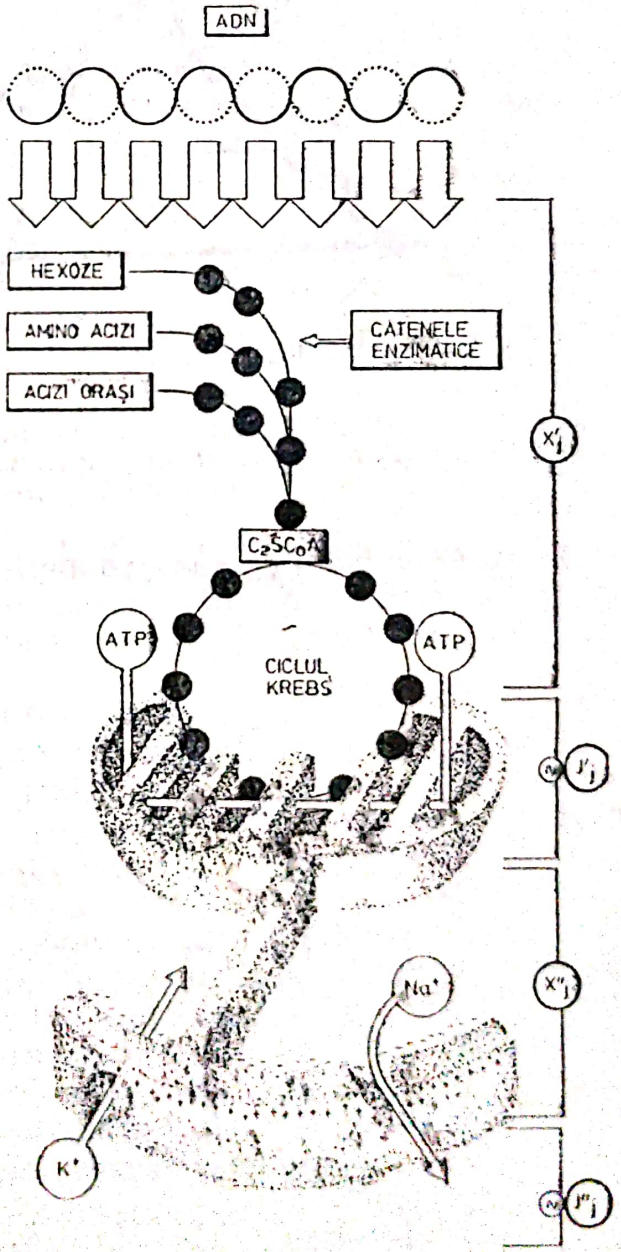


Fig .9.15. Sursele de entropie în celula normală.

Scanned with OKEN Scanner

Un factor șocogen poate fi asimilat cu o *forță termodinamică suplimentară*, X_s, care se aplică macrosistemului aflat în starea sa staționară și dispunînd de o sursă de entropie pozitivă minimală, generattă de subsistemele amintite.

Forța termodinamică X_s, corespunzătoare factorului șocogen, va genera fluxul său conjugat, J_s, în întregul macrosistem, care va trece de la starea staționară la *starea de șoc* (fig. 9.16).

Semnalele dezastrului șocogen sînt recepționate inițial intracelular, pe subsistemul acizilor nucleici. Subsistemul genetic va reorganiza subsistemul enzimatic în cîmpul subsistemului membranar, sporind (în cadrul sindromului reacțional) generarea de entropie pozitivă. În consecință, *fluxul șocogen* J_s *va cupla un flux de frînare endogen*, J_s^*, care va da naștere forței sale corespunzătoare, X_s^*. Se vor petrece de fapt efectele cuplante ilustrate în figura 9.13, care tind să anihileze forța perturbatoare X_s și să readucă organismul la *starea staționară*. În *starea de șoc* sursa de entropie a subsistemului enzimatic este dată de relația :

$$\sigma'^* = \sum_{j=1}^{n} (X'_j + X'^*_s)(J'_j + J'^*_s), \qquad (17)$$

iar a subsistemului membranar, de relația :

$$\sigma''^* = \sum_{j=1}^{n} (X''_j + X''^*_s)(J''_j + J''^*_s). \qquad (18)$$

În formulele (17) și (18) indicele *s* indică numai starea de șoc fără a avea alte semnificații operaționale.

Pentru întregul organism șocat sursa de entropie are forma :

$$\sigma^* = \sum_{j=1}^{n} X_j^* J_j^*, \qquad (19)$$

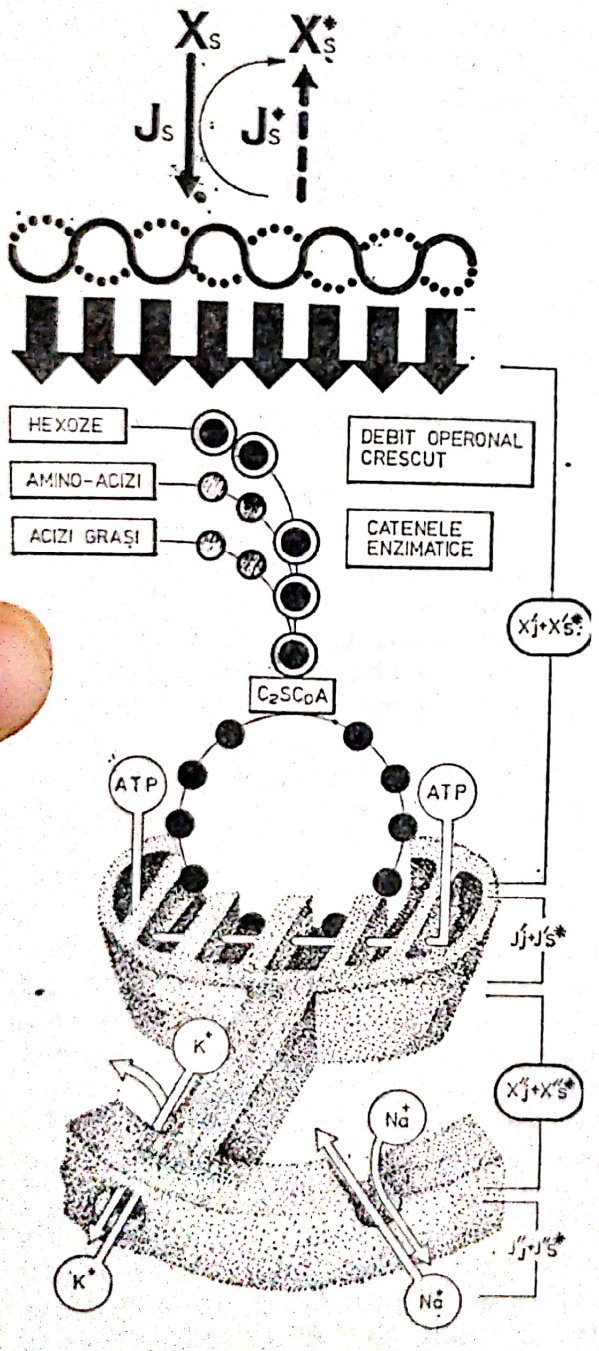


Fig. 9.16. În celula șocată *fluxul endogen antișoc* (J_S^*) este asigurat în special prin hiperglicoliză și creșterea vitezei schimburilor membranare.

iar fluxul termodinamic este dat de relaţia :

$$J_i^* = \sum_{k=1}^{n} L_{ij} X_k + J_s^* . \qquad (20)$$

Din formulele (15) şi (19) este evident că $\sigma^* > \sigma$, deoarece a apărut **un** *flux energetic endogen suplimentar*, J_s^*, indus de fluxul energetic şocogen, J_s, şi îndreptat împotriva acestuia. Acest plus energetic este obţinut de celulă în special printr-o hiperglicoliză specifică primelor etape de şoc (vezi 8).

Reversibilitatea funcţională a celulei de şoc va depinde de mărimea şi durata fluxului termodinamic suplimentar endogen, J_s^*. Cu alte cuvinte, condiţia de supravieţuire a celulei, aşadar condiţia minimă ca macrosistemul să rămînă termodinamic neadiabatic şi pe noua treaptă de funcţionare impusă de forţa X_s, este ca $\sigma^* \geqslant \sigma$. Condiţia este asigurată de $J_s^* \geqslant 0$, deci de un nivel de funcţionare al subsistemelor termodinamice celulare la un ritm energetic cel puţin egal cu cel din condiţii de *steady-state*. Negativarea eventuală a lui J_s^* este consecinţa epuizării funcţionale a subsistemelor termodinamice celulare generatoare de entropie, *epuizare urmată repede de dezorganizări fizice ale elementelor structurale*.

Fluxul suplimentar J_s^* apare în celula de şoc pe seama unor fenomene limitate în timp, care nu sînt descrise în mod normal în *steady-state*.

Între şocul reversibil şi cel ireversibil există un *interval de timp* de alarmă în care $\sigma^* \geqslant \sigma$ se menţine. Egalitatea $\sigma^* = \sigma$ este un semnal care trădează, pe de o parte, epuizarea funcţională a organismului, iar pe de altă parte ineficienţa tratamentului. Din punct de vedere termodinamic limita reversibil-ireversibil în evoluţia stării de şoc apare ca fiind perioada de timp în care sursa de entropie pe unitatea de timp şi de volum a macrosistemului termodinamic neadiabatic se menţine cel puţin egală cu sursa de entropie pe unitatea de timp şi de volum a aceluiaşi sistem în condiţii de *steady-state*.

9.6.3 PUNCTELE DE INFLEXIUNE TERAPEUTICA

Cum se poate observa pe fig. 9.17, după un maxim fluxul J_s^* (notat în figură cu $\tilde{J}$) începe să scadă, ceea ce anunţă epuizarea mecanismelor care au încercat o adaptare energetică de mare efort în celula de şoc. Din acest moment, t_1, se intră în etapa de şoc socotită clinic ca *reversibil tardiv*, care ţine pînă la t_2, cînd $\sigma^* = \sigma$. În intervalul cuprins între t_2 şi t_3, interpretat clinic ca *şoc reversibil refractar*, este operantă inegalitatea $\sigma^* < \sigma$.

Din acest stadiu, în lipsa unui tratament adecvat, se trece spre ireversibilitate. Deoarece din punct de vedere termodinamic declinul energetic este anunţat încă din punctul t_1 şi începe cu certitudine din punctul t_2 ($\sigma^* = \sigma$), se remarcă cît de precoce pot fi surprinşi termodinamic germenii ireversibilităţii *(Magri, Ritttenhouse)*.

În plus, urmărirea termodinamică a şocului poate permite stabilirea din timp a punctelor de inflexiune terapeutică ţintită şi eficientă. În intervalele de timp t_1-t_2 şi t_2-t_3 se impune — în funcţie de natura factorului şocogen, de terenul premor-

Scanned with OKEN Scanner

iar fluxul termodinamic este dat de relaţia :

$$J_i^* = \sum_{k=1}^{n} L_{ij} X_k + J_s^* . \qquad (20)$$

Din formulele (15) şi (19) este evident că $\sigma^* > \sigma$, deoarece a apărut **un** *flux energetic endogen suplimentar*, J_s^*, indus de fluxul energetic şocogen, J_s, şi îndreptat împotriva acestuia. Acest plus energetic este obţinut de celulă în special printr-o hiperglicoliză specifică primelor etape de şoc (vezi 8).

Reversibilitatea funcţională a celulei de şoc va depinde de mărimea şi durata fluxului termodinamic suplimentar endogen, J_s^*. Cu alte cuvinte, condiţia de supravieţuire a celulei, aşadar condiţia minimă ca macrosistemul să rămînă termodinamic neadiabatic şi pe noua treaptă de funcţionare impusă de forţa X_s, este ca $\sigma^* \geqslant \sigma$. Condiţia este asigurată de $J_s^* \geqslant 0$, deci de un nivel de funcţionare al subsistemelor termodinamice celulare la un ritm energetic cel puţin egal cu cel din condiţii de *steady-state*. Negativarea eventuală a lui J_s^* este consecinţa epuizării funcţionale a subsistemelor termodinamice celulare generatoare de entropie, *epuizare urmată repede de dezorganizări fizice ale elementelor structurale.*

Fluxul suplimentar J_s^* apare în celula de şoc pe seama unor fenomene limitate în timp, care nu sînt descrise în mod normal în *steady-state.*

Între şocul reversibil şi cel ireversibil există un *interval de timp* de alarmă în care $\sigma^* \geqslant \sigma$ se menţine. Egalitatea $\sigma^* = \sigma$ este un semnal care trădează, pe de o parte, epuizarea funcţională a organismului, iar pe de altă parte ineficienţa tratamentului. Din punct de vedere termodinamic limita reversibil-ireversibil în evoluţia stării de şoc apare ca fiind perioada de timp în care sursa de entropie pe unitatea de timp şi de volum a macrosistemului termodinamic neadiabatic se menţine cel puţin egală cu sursa de entropie pe unitatea de timp şi de volum a aceluiaşi sistem în condiţii de *steady-state.*

9.6.3 PUNCTELE DE INFLEXIUNE TERAPEUTICA

Cum se poate observa pe fig. 9.17, după un maxim fluxul J_s^* (notat în figură cu $\tilde{J}$) începe să scadă, ceea ce anunţă epuizarea mecanismelor care au încercat o adaptare energetică de mare efort în celula de şoc. Din acest moment, t_1, se intră în etapa de şoc socotită clinic ca *reversibil tardiv*, care ţine pînă la t_2, cînd $\sigma^* = \sigma$. În intervalul cuprins între t_2 şi t_3, interpretat clinic ca *şoc reversibil refractar*, este operantă inegalitatea $\sigma^* < \sigma$.

Din acest stadiu, în lipsa unui tratament adecvat, se trece spre ireversibilitate. Deoarece din punct de vedere termodinamic declinul energetic este anunţat încă din punctul t_1 şi începe cu certitudine din punctul t_2 ($\sigma^* = \sigma$), se remarcă cît de precoce pot fi surprinşi termodinamic germenii ireversibilităţii *(Magri, Ritttenhouse).*

În plus, urmărirea termodinamică a şocului poate permite stabilirea din timp a punctelor de inflexiune terapeutică ţintită şi eficientă. În intervalele de timp t_1-t_2 şi t_2-t_3 se impune — în funcţie de natura factorului şocogen, de terenul premor-

Scanned with OKEN Scanner

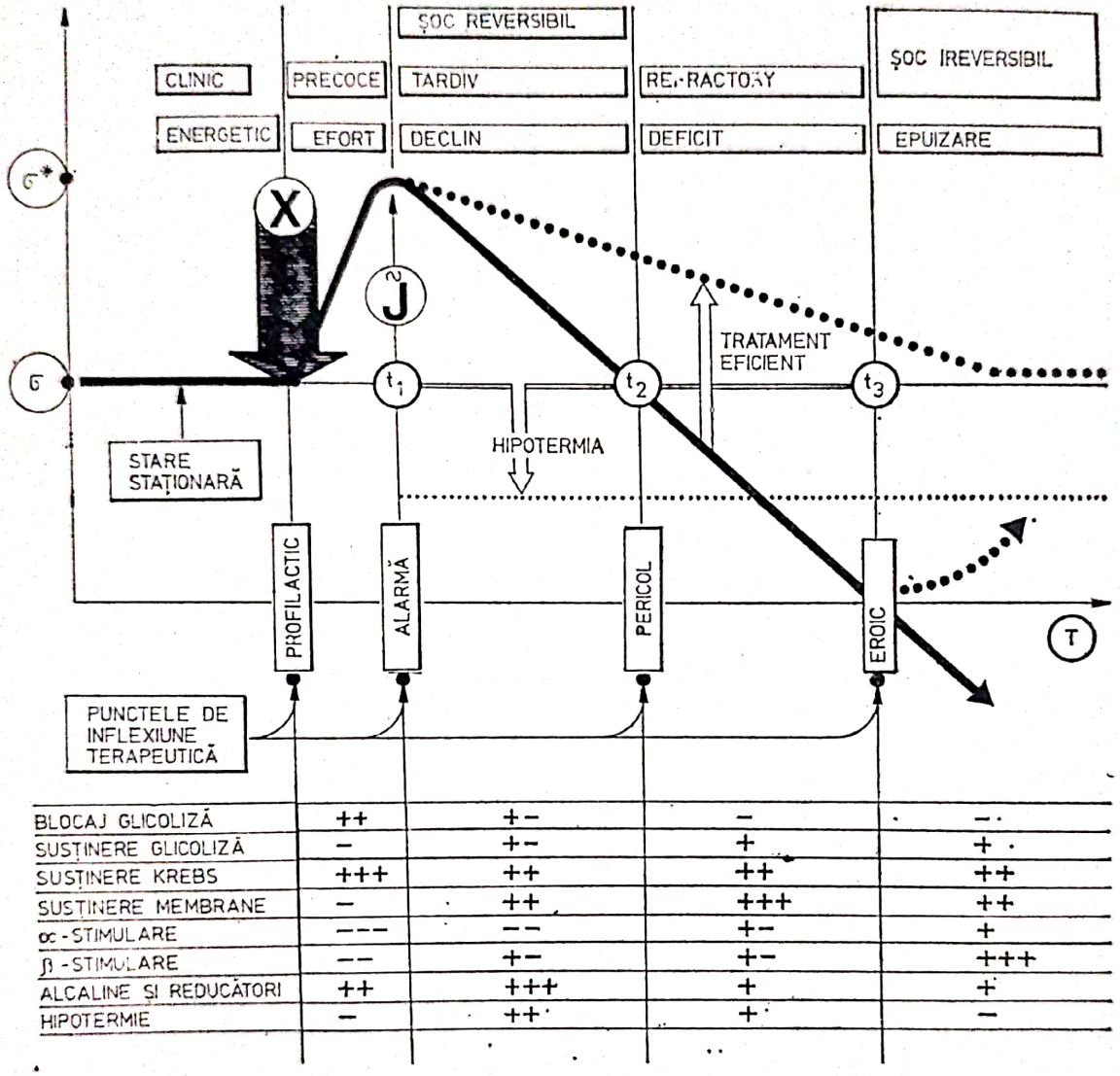


Fig 9.17. Punctele nodale ale evoluției stării de șoc sînt totodată și punctele de inflexiune terapeutică.

bid al pacientului și de tratamentul instituit pînă la momentul t_1 — schimbarea, uneori paradoxală, a terapeuticii, cu toate că din punct de vedere clinic adeseori nu există semne sau simptoame alarmante. Stabilirea granițelor de siguranță temporală, precum și înțelegerea faptului că *modificările energetice preced în timp modificările constantelor biologice și ale simptoamelor clinice* ar putea să scadă frecvența greșelilor care se fac în diagnosticul diferențial al stadialității șocului.

Reanimarea celulei șocate pretinde cîteva gesturi terapeutice care, în prezent, sînt posibile: susținerea glicolizei (cu dihidroxiacetonă), tamponarea acidozei lactice (cu *THAM*), sporirea concentrației de

gaz carbonic intramitocondrial pentru sinteza de *OAA* şi susţinerea ciclului *Krebs* (cu diamox), aprovizionarea cu oxigen (prin oxigenoterapie hiperbară), protejarea membranelor, mai ales cele lizozomiale cu antioxidanţi (cortizon, hidrochinonă, clorpromazină, vitamina *E*, compuşii *Ag* 246-310-313 etc.), anihilarea hidrolazelor eliberate (cu antienzime), hipotermie (prin neuroplegie), îmbunătăţirea irigaţiei celulare (cu dibenzilină), susţinerea mitocondriei (cu magneziu) etc. [12, 46, 68, 69, 81]. Pentru a lupta cu fluxul hidrolazic s-a propus şi un antiser realizat pentru fracţiunea lizozomială a ficatului de şoarece [84].

Cortizonul pare unanim acceptat în prezent ca *stabilizator membranar*, o avalanşă de comunicări subliniindu-i acest rol [4, 7, 12, 26, 32, 38, 50, 53, 75, 81]. Adenilaţii şi bazele purinice şi-au cîştigat faima de „energetizanţi" ai stărilor de şoc, fiind utili mai ales cînd sînt administraţi precoce [50 54, 56]. Dacă antienzimele au rămas în terapeutică încă sub semnul cunoscutelor incertitudini [12, 31, 52, 79, 84], clorpromazina s-a impus cu un triplu, favorabil şi sigur, impact: pe microcirculaţie, pe membrane şi pe sistemul dehidrogenazelor [33, 81].

Problema hipotermiei rămîne în actualitate [46]. Amestecurile anestezice, cortizonul şi Rheomacrodexul permit, la 14-18°C, execuţii chirurgicale cu stop circulator de pînă la 90 minute [70, 71]. În stările de şoc hipotermia poate realiza un mare deziderat termodinamic: să coboare nivelul obişnuit de entropie necesară stării staţionare, în special cînd rezervele endogene ale organismului încep să scadă (fig. 9.17); în plus, hipotermia scade permeabilitatea membranei neuronale pentru catecolamine, eliberarea acestora fiind îngreunată [30]. Se împiedică astfel excesul reacţiei adrenergice, dar această acţiune poate fi şi periculoasă în faza de şoc ireversibil, ca şi în faza de şoc precoce (vezi 8.3.6).

Importanţa diagnosticului de etapă al şocului este de neînlocuit pentru terapeutică. Evoluţia oscilantă a stării de şoc face ca un gest terapeutic util unei etape să fie contraindicat altcia. De aceea *terapeutica trebuie adaptată evoluţiei stadiale a şocului şi pentru aceasta se impune stabilirea punctelor sale nodale, de inflexiune.* (O încercare de a prezenta în dinamică terapeutica şocului este făcută în capitolul 11).

Punctelor în care trebuie remodelată terapeutica le corespund punctele de inflexiune ale curbei ce marchează în şoc fluxul termodinamic endogen, J_s^*. Plecînd de la această observaţie, se înţelege că prin monitorizarea unor parametri termodinamici calculabili (temperatura cutanată, *p*H-ul, rezistivitatea plasmatică şi celulară, cortizolemia, tiroxinemia, concentraţiile de creatinină şi adenilaţi, determinări ale presiunilor gazoase şi ale potenţialelor membranare etc.) se pot stabili punctele în care se indică modificarea tratamentului [82].

9.6.4 HOTARUL REVERSIBIL-IREVERSIBIL LA NIVEL CELULAR

Problema limitei reversibil-ireversibil nu se bucură de mai multă claritate la nivel celular decît la nivel

clinic, de vreme ce nu se ştie încă precis dacă o modificare intracelulară observată în şoc este o adaptare sau, dimpotrivă, o leziune [50, 51, 74, 78, 81]. Se ştie că este dificilă pînă şi corelarea modificărilor biochimice ale organitelor celulare cu cele structurale surprinse la microscopul electronic *(Bessis).*

Totuşi adîncirea cercetărilor de mare finețe ale ultimilor ani a adus prețioase dovezi pentru un adevăr enunțat încă mai demult: *hipoxia,* prin ea însăşi, nu poate explica toată suferința celulei de şoc, deoarece ea poate fi un timp evitată prin fermentație —, dar *hipovolemia necorectată* este cauza reală a ireductibilității şocului, întrucît nu se pot spăla „deşeurile sinucigaşe" ale fermentației. Mitocondriile nu sînt prea tulburate de o hipoxie severă pură [37], dar suferă şi se distrug întotdeauna în stările de şoc,

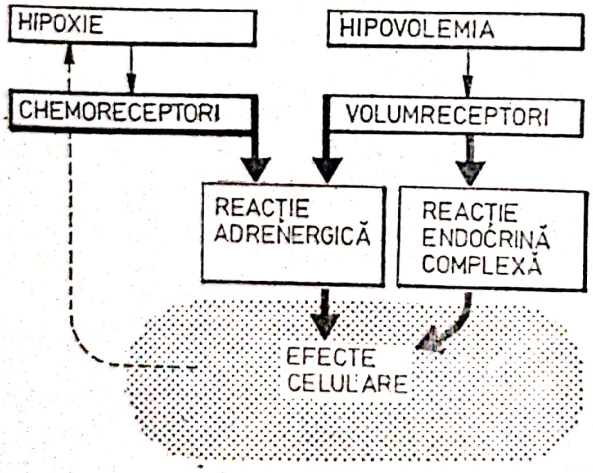


Fig. 9.18. Pierderea de fluid circulant generează reacția şocogenă complexă.

în care scăderea *VSCE* este pîrghia patogenică esențială a răspunsului complex neuroendocrin (fig. 9.18).

În cadrul unei reacții biologice inegalabilă ca complexitate cum este şocul, trasarea limitei reversibil-ireversibil şi interpretarea acesteia la nivel subcelular este încă greoaie; cu atît mai puțin se poate stabili clinic cînd începe stadiul terminal al şocului.

Se poate considera că apariția de anticorpi anti-*ADN* este un semnal precoce al ireversibilității trădînd un atac al codului genetic, dar acesta poate afecta numai o populație celulară restrînsă față de viabilitatea macrosistemului. Se pot considera de asemenea ca semne de limită reversibil-ireversibil dispariția *ATP*-ului sau explozia sacilor lizozomiali, care împinge celula spre autodezintegrare. Dar şi momentul epuizării glicolizei poate anunța terminarea unicei şanse energetice pe care celula o supralicitează în şoc şi deci se poate afirma că *ireversibilitatea debutează cu încetarea fluxurilor termodinamice celulare.* Şi pierderea selectivității membranei biologice poate fi socotită un semn ce anunță falimentul ultimului subsistem termodinamic celular generator de entropie. S-ar putea aminti multe criterii clinice, hemodinamice sau biochimice pentru marcarea acestei mult discutate limite, dar toate sînt de la început criticabile, deoarece nu coincid în timp (vezi 3.5).

Aşadar, care este momentul trecerii spre ireversibilitate a unui organism şocat? Aşa cum se petrec de obicei evenimentele în clinică, acest răspuns, trebuie recunoscut cu sinceritate, este încă greu de formulat. În practică, oricît de fără şansă ar părea în finalul ei starea de şoc a semenului nostru, nu ne vom gîndi niciodată la ireversibilitate în sensul inutilității terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABOUMA, G. M., ALDERTE, J. A., STARZL, T. E., *Changes in Serum Potassium and pH during Clinical and Experimental Liver Transplantation*, Surg., 1971, *69*, (3), 419—426.
2. AHONEN, J., SCHEINIR, T. M., *Mesenteric Vascular Oclusion, in the Dog: Effect of Oxygen Breathing*, Europ. Surg. Res., 1970, 2, (2), 88—94.
3. ASHFORD, T. P., BURDETTE, W. J., *Response of Isolated Perfused Hepatic Parenchyma to Hypoxia*, Ann. Surg., 1965, *162*, (2), 191—207.
4. BAUE, A. E., SAYEED, M. M., *Alterations in the Functional Capacity of Mithochondria in Haemorrhagic Shock*, Surg., 1970, *68*, (1), 40—47.
5. BAUE, A. E., WORTH, M. A., CHAUDRY, I. H., SAYEED, M. M., *Impairment of Cell Membrane Transport during Shock and after Treatment*, Ann. Surg., 1973, *178*, (4), 412—422.
6. BELL, D. J., SCHLOERB, P. R., *Cellular Response to Endotoxin and Haemorrhagic Shock*, Surg., 1966, *60*, (1), 69—77.
7. BELL, M. L., HERMAN, A. H., SMITH, E. E., EGDAHL, R. H., RUTENBURG, A. M., *Role of Lysosomal Instability in the Development of Refractory Shock*, Surg., 1971, *70*, (3), 341—348.
8. BESSIS, M., *La mort de la cellule*, Triangle, 1970, *9*, (6), 191—199.
9. BITENSKY, L., CHAYES, J., CUNNINGHAM, G. J., FINE, J., *Behaviour of Lysosomes in Haemorrhagic Shock*, Nature, 1963, *199*, (5011), 493—494.
10. BODY, D. R., ADDIS, H. N., CHILIMINDRIS, C., *Utilization of Osmometry in Critically Ill Surgical Patients*, Arch. Surg., 1971, *102*, (4), 363—372.
11. BRACHET, J., MIRSKY, E. A., *The Cell*, Academic Press, New York-London, 1961.
12. BUŞILĂ, V. T., MÂRZA, A., DRAGOMIRESCU, M., *Acţiunea comparativă a hemisuccinatului de hidrocortizon şi a acidului epsilon aminocaproic în şocul endotoxinic experimental*, Medicina Internă, 1970, *22*, (3), 361—370.
13. CALDERIO-BABUDIERI, D., *Lysozyme Granules and Lysosome Structures in Cell Culture*, Nature, 1966, *212*, (5067), 1274—1275.
14. CAMPION, D .S., LYNCH, L. J., RECTOR, Jr. F. C., *Effect of Haemorrhagic Shock on Transmembrane Potential*, Surg., 1969, *66*, (6), 1051—1059.
15. CARAFOLI, E., *Calcium Ion Transport in Mitochondria*, Biochem. J., 1970, *116*, (1), 2—3.
16. CHIRICUŢĂ, I., MUSTEA, I., ROGOZAN, I., *Respiraţia celulară a organelor în stare de şoc*, Revista Sanitară Militară, 1965, *LXI*, 188—192.
17. CLERMONT, H. G., ADAMS, J. T., WILLIAMS, J. S., *Source of a Lysosomal Enzymes Acid Phosphatase in Haemorrhagic Shock*, Ann. Surg., 1972, *175*, (1), 19—25.
18. CUNNINGHAM, J. N., SHIRES, G. T., WAGNER, Y., *Cellular Transport Defects in Haemorrhagic Shock*, Surg., 1971, *70*, (2), 215—222.
19. DALGAARD, O. Z., *An Electron Microscopic Study on Glomeruli in Renal Biopsies from Human Shock Kidneys*, Lab. Invest., 1960, *9*, (2), 364—370.
20. DeDUVE, C., *Lyosome Concept*. In *Lysosomes* (ed. DeREUCK, A. V. S., and CAMERON, M. R. J.), A. Churchill, London, 1963.
21. DeDUVE, C., *Le rôle des lysosomes en pathologie cellulaire*, Triangle, 1970, *9*, (6), 200—208.
22. DePALMA, R. G., COIL, J., DAVIS, J. H., HALDEN, W. D., *Cellular and Ultrastructural Changes in Endotoxemia: A Light and Electron Microscopy Study*, Surg., 1967, *62*, (3), 505—515.
23. DePALMA, R. G., LEVEY, S., HALDEN, W. D., *Ultrastructure and Oxidative Phosphorylation of Liver Mitochondria in Experimental Haemorrhagic Shock*, J. Trauma, 1970, *10*, 122—134.
24. DICULESCU, I., ONICESCU, D., MISCHIU, L., *Biologie celulară*, Editura Academiei Republicii Socialiste România, Bucureşti, 1971.
25. ESSIET, G. S., STAHL, W. M., *Water and Electrolyte Content of Tissues in Haemorrhagic Shock and Surgical Trauma*, Surg. Gynecol. Obstet., 1973, *137*, (1), 11—14.
26. FEROLDI, J., MALLET-GUY, Y., BRACONNOT, P., GUILLET, R., *Etude expérimentale histologique et ultrastructurale du foie de choc*, Lyon Chir., 1969, 65, (6), 720—734.
27. FODOR, O., *Biologia moleculară şi medicina modernă*, Editura Medicală, Bucureşti, 1971.
28. GAZZANIGA, B. A., O'CONNOR, E. N., *Effects of Intravenous Infusion of Autologous Kidney Lysosomal Enzymes*

Scanned with OKEN Scanner

in the Dog, Ann. Surg., 1970, *172*, (5), 804—812.
29. GEORGESCU, L., *Morpatologia*, Editura didactică și pedagogică, București, 1971.
30. GIACCHETTI, A., SHORE, P. A., *Permeability Changes Induced in the Adrenergic Neurone by Reserpine*, Biochem. Pharmacol., 1970, *19*, (5), 1621—1626.
31. GUILLET, R., BRACONNOT, P., BARBIER, M., STEVANOVIC, D., TRSAN, U., *Étude expérimentale hémodynamique et biochimique du foie de choc*, Lyon Chir., 1969, 65, (2), 182—194.
32. GLENN, T. M., *Role of Lysosomes in the Pathogenesis of Splanchnic Ischemic Shock in Cats*, Circ. Res., 1970, *27*, (6), 783—797.
33. GUMINSKI, K., *Termodinamica proceselor ireversibile*, Editura Academiei Republicii Socialiste România, București, 1964.
34. GUMP, F. E., KINNEY, J. M., PRICE, Jr. J. B., *Energy Metabolism in Surgical Patients: Oxygen Consumption and Blood Flow*, J. Surg. Res., 1970, *10*, (12), 613—627.
35. HIFT, H., STRAWITZ, J. G., *Irreversible Haemorrhagic Shock in Dogs: Structure and Function of Liver Mitochondria*, Amer. J. Physiol., 1961, *200*, (2), 264—268.
36. HIFT, H., STRAWITZ, J. G., *Irreversible Haemorrhagic Shock; Problem of Onset of Irreversibility*, Amer. J. Physiol., 1961, *200*, (2), 269—272.
37. HOLDEN, W. D., DePALMA, R. G., DRUCKER, W. E., McKALEN, ANNE, *Ultrastructural Changes in Haemorrhagic Shock. Electron Microscopic Study of Liver Kidney and Striated Muscle Cells in Rats*, Ann. Surg., 1965, *162*, (3), 517—536.
38. JANOFF, A., *Alterations in Lysosome (Intracellular Enzymes) during Shock: Effects of Preconditioning (Tolerance) and Protective Drugs in Shock*, (Ed. Hershey), Little Brown, Boston, 1964.
39. JENNINGS, R. B., MORRE, C. B., SHEN, A. C., HERDSON, P. B., *Electrolytes of Damaged Myocardial Mitochondria*, Proc. Soc. Exp. Biol., 1970, *135*, (2), 515—522.
40. JOHNSON, G. Jr., BAGGETT, C., *Red Cell Fluid and Electrolytes during Haemorrhagic Shock in the Monkey*, Ann. Surg., 1973, *178*, (5), 655—658.
41. JOHNSON, S. M., BANGHAM, A. D., *The Action of Anaesthetics on Phospholipid Membranes*, Biochim. Biophys. Acta, 1969, *193*, (1), 92—104.
42. KATAJA, J., GORDIN, R., *Serum Gamma Glutamyl Transpeptidase and Alkaline Phosphatase in Severely Injured Patients*, Acta Chir. Scand., 1970, *136*, (4), 277—281.
43. KATCHALSKY, A., CURRAN, P. F., *Nonequilibrium Thermodynamics in Biophysics*, Harvard Univ. Press., Cambridge-Massachusetts, 1965.
44. KUELHL, L., SUMSION, E. N., *Turnover of Several Glycolytic Enzymes in Rat Liver*, J. Biol. Chem., 1970, *245*, (24), 6616—6623.
45. KWANT, W. O., SEEMAN, P., *Displacement of Membrane Calcium by a Local Anaesthetic (Chlorpromazine)*, Biochim. Biophys. Acta, 1969, *193*, (3), 338—349.
46. LABORIT, H., *Perspectives d'avenir sur l'hypothermie*, Agressol., 1969, *10*, (4), 278—290.
47. LANGDON, R. G., BLOCH, K., *Lipid Metabolism*, John Wiley, New York-London, 1960.
48. LEHNINGER, A. L., *Mitochondria and Calcium Ion Transport*, Biochem., J., 1970, *119*, (2), 129—138.
49. LEV, R., SIGEL, H. I., JERZY-GLASS, G. B., *The Enzyme Histochemistry of Gastric Carcinoma in Man*, Cancer, 1969, *23*, (5), 1086—1093.
50. LILLEHEI, R. C., LONGERBEAM, J. K., BLOCK, J. H., MANAX, W. G., *The Nature of Irreversible Shock: Experimental and Clinical Observations*, Ann. Surg., 1964, *160*, (4), 682—710.
51. MAGRI, P., *Ricerche sperimetali sullo shock postoperatorio, IV. Influenza della concentrazione ionica intracellulare sulla irreversibilità dello shock*, Osped. Maggiore, 1968, *63*, (1), 1295—1304.
52. MALLET-GUY, Y., SWITALSKA, Ch., BOTEV, S., MALLET-GUY, P., *Choc hémorragique et inhibiteur de protéinases*, J. Chir., 1971, *101*, (4), 361—376.
53. MANSOUR, A. M., NASS, S., *In vivo Cortisol Action on RNA Synthesis in Rat Liver Nuclei and Mitochondria*, Nature, 1970, *228*, (5272), 665—667.
54. MARKLEY, K., SMALLMAN, E., *Protection against Burn, Tourniquet and Endotoxin Shock by Purine Compounds*, J. Trauma, 1970, *10*, (7), 598—607.
55. MARTIN, A. M., HACKEL, D. B., KURT, S. M., *The Ultrastructure of*

Scanned with OKEN Scanner

10
VISCERELE DE ȘOC

„Oricît de diferite ar fi organele, ale căror boli le considerăm separat cînd le tratăm, ele nu sînt izolate, ci sînt componente ale unui complex, astfel încît experiența zilnică ne amintește permanent adevărul că atunci cînd o parte dintr-un întreg suferă, suferă toate părțile acelui întreg"

OSLER

10.1 Tubul digestiv
10.1.1 Stomacul de șoc
10.1.2 Intestinul de șoc
Bibliografie selectivă
10.2 Glandele digestive anexe
10.2.1 Ficatul de șoc
Bibliografie selectivă
10.2.2 Pancreasul de șoc
Bibliografie selectivă
10.3 Rinichiul de șoc
Bibliografie selectivă
10.4 Plămînul de șoc
Bibliografie selectivă

Șocul este o perturbație generală a întregului organism ; în lanțul evenimentelor sale patologice intră aproape toate organele, unele corectînd, iar altele agravînd marile dezechilibre, care au ca trăsătură distinctă progresivitatea. În lupta pe care o duc de-a lungul stării de șoc, aproape toate viscerele sînt în cele din urmă învinse.

În stările de șoc insuficiențele de organ se instalează într-o anumită ordine (fig. 10.1). *Sistemul neuronal, glandele endocrine* și *cordul* sînt protejate o perioadă de timp, dar *rinichiul, intestinul* și *carcasa somatică* sînt rapid sacrificate. *Ficatul* este mult timp suprasolicitat și ar putea răspunde corespunzător dacă nu ar fi sufocat de hipoxie. *Plămînul*, de o fragilitate excesivă la tulburările reologice induse de starea

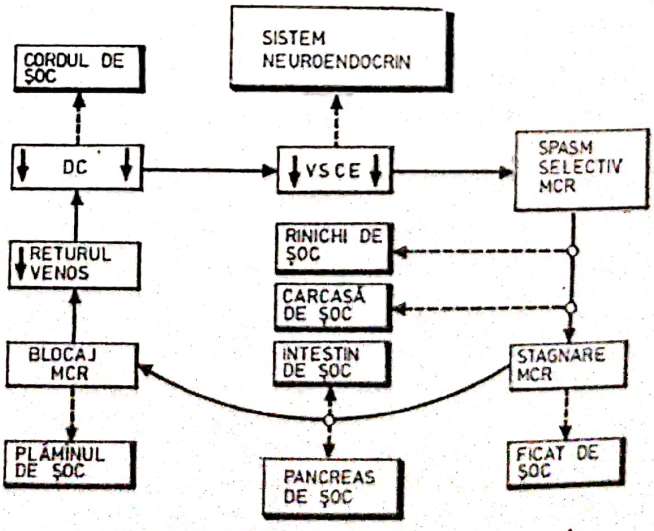


Fig. 10.1. Modalitatea și succesiunea instalării insuficiențelor de organ în evoluția șocului.

Scanned with OKEN Scanner

de şoc, este considerat în prezent organul critic al şocului la om.

Ordinea în care sînt afectate viscerele poate fi oricînd contrariată de modalitatea etiologică de instalare a şocului (de exemplu a şocului cardiogen) sau de un stigmat patologic visceral anterior episodului şocogen, care dă o sensibilitate deosebită respectivului organ (ciroză, astm, ulcer gastroduodenal etc.).

Sistemul neuroendocrin (vezi 4) şi cordul (vezi 5.2) au fost deja prezentate. În continuare vor fi sintetizate particularităţile comportamentului la şoc ale cîtorva viscere mai importante. Fiecare subcapitol începe cu cîteva generalităţi privind leziunile viscerale directe cu potenţial şocogen, după care este analizat rolul propriu-zis al viscerului respectiv ca *organ şocat* în fiziopatologia generală a oricărei stări de şoc.

10.1 TUBUL DIGESTIV

Tubul digestiv poate fi interesat direct de traumatisme generatoare de şoc. Esofagul este rar întîlnit de traumatismele externe. Din 218 perforaţii esofagiene adunate în literatură doar 10 s-au produs prin plăgi externe; de asemenea, la 6 000 de plăgi toracice raportate, numai 18 au interesat şi esofagul [15]. Marea gravitate a plăgilor de esofag (abces pulmonar şi mediastinal, empiem, pneumonie de aspiraţie etc.) impune întotdeauna intervenţia precoce.

Se cunoaşte severitatea leziunilor traumatice ale stomacului şi duodenului, mai ales cînd se întîlnesc în cadrul unor interesări poliviscerale [2, 8]. În special interesarea duodenului declanşează o stare brutală de şoc, deoarece spaţiul retroduodenopancreatic, rezonator central al vieţii vegetative, este deosebit de sensibil.

Plăgile colonului se însoţesc constant de stări de şoc mixt, care au încă o mortalitate de 25-30%. Colostomia protejează cîteva luni segmentele mobile, care sînt şi cel mai des interesate. Pe o statistică de 50 plăgi de colon, după refacerea continuităţii colonului, aproape un sfert din cazuri şi-au continuat activitatea în mod normal [1]. Plăgile rectale au o durată de spitalizare mare (în medie 200 zile), necesitînd, de obicei, trei sau mai multe intervenţii succesive (este recomandabilă coccygectomia pentru un drenaj eficient şi anusul derivativ protector, cu reintervenţie reparatorie directă) [20].

Dar în stările de şoc segmentele tubului digestiv, fără a fi direct interesate traumatic, sînt afectate indirect de „starea de şoc" prin circuitele sale patologice. Uneori chiar aceste „leziuni indirecte" ajung pe masa de operaţie (ulcerul prin *stress*) sau impun o tactică terapeutică adeseori foarte pretenţioasă (intestinul de şoc).

10.1.1 STOMACUL DE ŞOC

În şoc stomacul este unul din viscerele sacrificate. Perturbaţiile reodinamice şi metabolice ale întregului perete gastric scad rezistenţa acestuia la mediul acid endocavitar. Se produc eroziuni ale structurilor parietale însoţite de hemoragii (exteriorizate prin hematemeze şi/sau melene) ori de perforaţii.

Cunoştinţele cu privire la mecanismul de distrugere a ţesuturilor

Scanned with OKEN Scanner

peretelui gastric în şoc s-au îmbogăţit cu date noi despre rolul mucinei gastrice şi a fenomenului *CID*. De asemenea, rolul factorului sterolic este trădat de intervalul minim de apariţie 6-14 zile), care impune *ulcerul prin stress* ca o complicaţie severă şi tardivă a şocurilor traumatic, bacterian, postcombustional etc.

Definiţia anatomopatologică actuală a *ulcerului prin stress* prevede existenţa unor ulceraţii superficiale, adesea multiple, fără indurație de vecinătate şi fără leziuni histologice de inflamaţie cronică. Evoluţia clinică a suferinţei de tip ulceros trebuie să aibă un istoric de sub 4 săptămîni [13]. Pentru ulcerul prin *stress* s-au raportat mortalităţi impresionante: 35-65% sau chiar 60—90%. Estimarea corectă a incidenţei sale este îngreuiată de neomogenitatea riscurilor la care este supusă populaţia: la 5 350 accidente traumatice s-a comunicat un procent de 0,4% ulcere prin *stress*, iar la 2 463 arsuri un procent de 11% [25, 30]. Din 2 346 *HDS*, 61 au avut ca etiologie un ulcer prin stress [13].

În general, se apreciază că spitalele civile internează în medie 20 ulcere prin *stress* anual (1-2 pe lună); la spitalele de evacuare din Vietnam procentul a fost redus (1,4% dintre toate laparotomiile), pentru ca la spitalele specializate să se tripleze, deoarece ulcerului prin *stress* îi trebuie acele 6-14 zile pînă se exprimă prin sîngerare sau perforaţie. În acest interval glucocorticoizii scad volumul secreţiei de mucus şi modifică compoziţia acestuia în mucopolizaharide (scade acidul sialic şi hexozamina) (fig. 10.2).

Eroziunile mucoasei gastroduodenale datorate traumatismelor extra-

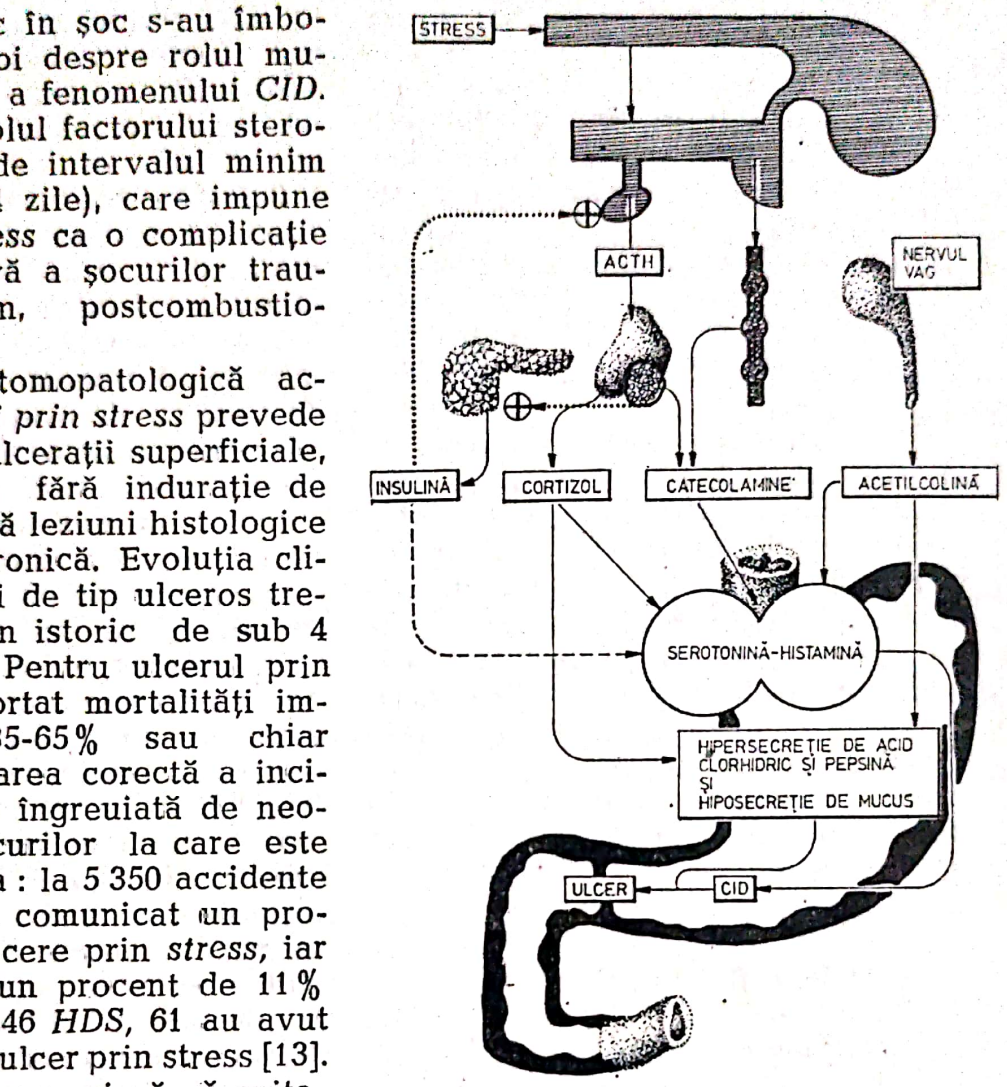


Fig. 10.2. Fiziopatologia complexă a „ulcerului prin stress".

craniene şi infecţiei se deosebesc de *ulcerul Cushing* al traumatizaţilor craniocerebrali; acesta din urmă este întotdeauna scăldat într-o aciditate întîlnită numai în sindromul *Zollinger-Ellison* (peste 100-150 mEq). În aceste cazuri şi gastrina plasmatică a fost găsită mult crescută [14, 37]. Ulcerele prin *stress* tipice (fără leziune craniocerebrală) nu au nici o relaţie cu aciditatea şi nu au gastrinemia sporită.

În aceste ulcere prin *stress* tipice pîrghia patogenică esenţială o con-

Scanned with OKEN Scanner

stituie steroizii, prin scăderea cantitativă şi/sau calitativă a peliculei de mucină şi prin inducerea unei hiperaciditäţi relative [26]. Mucusul normal poate tampona o aciditate de pînă la 50 mEq HCl‰, dar diminuarea capacităţii sale tampon poate face nocivă şi o aciditate de sub 15-18 mEq *(Kawarade)* [26].

Acţiunea glucocorticoizilor este amplificată de histamină. Inhibitorii histidindecarboxilazei şi polimixinele cresc frecvenţa ulceraţiilor, pe cînd Dextranul-40 are un rol protector, probabil prin stoparea degranulării mastocitelor. Se pare că în stările de şoc vasoconstricţia mezenterică excesivă determină în trunchiul celiac o creştere relativă a fluxului sanguin gastric ca şi a secreţiei de suc acid ; se presupune că hipersecreţia s-ar datora şi bradikininei în exces [21]. În plus, deoarece în şoc (ca şi în şunturile portocave) factorul hormonal jejunal nu mai este inactivat în ficat, este de asemenea accentuată secreţia gastrică [22, 28].

Recent a fost studiat rolul *CID* în suferinţa stomacului de şoc [19]. Se ştie că microcirculaţia gastrică are o fragilitate deosebită la şoc (vezi 5.4). Administrarea de trombină şi blocarea simultană a fibrinolizei au generat, la animalele de experiment, numeroase hemoragii şi tromboze în mucoasa duodenală ; adăugarea de α-excitante a schimbat sediul acestor leziuni în mucoasa gastrică. Apariţia *CID* în microcirculaţia gastrică a putut fi prevenită cu α-litice. Se pare că pentru apariţia *CID* este necesară acţiunea factorului reologic, dar şi a factorului vascular ; „simbioza" acestor factori diferă în microreţelele vasculare după natura viscerelor. Dacă pe stomac se produc ulceraţii acute, mucoasa intestinului este necrozată în lambouri, ceea ce conduce la enterocolita pseudomembranoasă. Combinaţia hipercoagulantă — trombină şi histamină — are ca *spaţiu-ţintă* duodenul şi jejunul ; dacă se adaugă şi o vasoconstricţie catecolaminică *organul-ţintă* devine stomacul (cu atît mai mult cu cît intervenţia steroizilor a scăzut între timp şi performanţele mucinei). Este ştiut că, în realitate, în lanţul patogenic al suferinţei stomacului de şoc rolul vagului este destul de şters. Dealtfel întreruperea efectorului parasimpatic nu face decît să lase drum liber sistemului adrenergic, duşmanul de temut al motricităţii microcirculaţiei gastrice *(McKay, Linder)*.

Frecvenţa ulceraţiilor gastroduodenale creşte dacă leziunea traumatică iniţială se complică cu o infecţie. Factorul septic la un mare traumatizat sau un mare ars este întotdeauna de o gravitate deosebită.

Localizarea ulcerului prin *stress* este preferenţial gastrică, deşi adesea eroziunile sînt mixte — gastroduodenale ; unele statistici situează chiar pe primul loc duodenul ca sediu al ulceraţiei. Leziunile pot consta în eroziuni punctiforme multiple, eroziuni difuze ale mucoasei sau leziuni ulceroase unice, fără reacţie de vecinătate. Dacă eroziunile multiple superficiale răspund la tratamentul medical, ulcerele adîncite în submucoasă sînt deosebit de persistente. La autopsia a 281 de arşi, 18% au prezentat eroziuni esofagiene, 28% eroziuni gastrice şi 11% eroziuni duodenale. Ulceraţiile propriu-zise au fost : 7% esofagiene, 11% gastrice şi 8%

duodenale. Aşadar, la 57% eroziuni corespund 26% ulceraţii, deci, în general, eroziunile sînt de două ori mai frecvente faţă de ulceraţii [23].

Tratamentul medical al ulceraţiilor gastrice prin *stress* este suficient de empiric ca să-şi explice singur insuccesele. Antiacidele nu sînt justificate, iar irigaţia cu ser fiziologic este inoperantă în eroziunile ce trec de mucoasă.

În practică, poate pentru că nici chirurgia nu are succese cu mult mai impresionante, se începe de regulă tratamentul cu o aspiraţie nazogastrică (oferă şi un control fidel al continuării hemoragiei) şi cu transfuzie masivă, obţinîndu-se în 50% cazuri oprirea hemoragiei, care, ce-i drept, nu de puţine ori recidivează. Succese recente s-au obţinut în sîngerările digestive de *stress* cu α şi β-blocante [27].

Tratamentul chirurgical este încă nestandardizat, iar argumentele statistice insuficiente. Vagotomia cu piloroplastie este eficientă numai în 50% din cazuri, dar are un risc operator mai mic. Rezecţia largă, deşi mai eficientă, este urmată de o mortalitate mai crescută. Vagotomia asociată rezecţiei este considerată utilă, deşi se ştie în prezent că nu are prea multe argumente fiziopatologice [12, 24, 29]. Este preferabil practic să se înceapă explorarea cu o pilorotomie şi apoi să se progreseze la nevoie pe stomac [32]. În situaţia unei ulceraţii acute cu fistulă vasculară — ce poate fi ligaturată *in situ* — vagotomia poate oferi o protecţie, deşi discutabilă. În cazul unei sîngerări prin eroziuni multiple vagotomia este inutilă, pentru unii autori chiar ilogică ; de această dată numai α-liticele, administrate postoperator, pot consolida o rezecţie gastrică generoasă *(Juvara)*.

Angiografia selectivă preoperatorie poate depista locul hemoragiei, ceea ce este foarte folositor în ulcerele segmentelor D_2-D_3. Intraoperator, cînd la un melenic stomacul nu are sînge, este bine să se practice duodenotomia şi, dacă se găseşte un ulcer postbulbar de *stress*, să se practice ligatura *in situ* şi rafia ulceraţiei, vagotomie şi piloroplastie, deoarece segmentul duodenal este un rezonator predilect al mecanismelor acetilcolinice şi histaminice [3]. În ulcerul gastric prin *stress* argumente fiziopatologice ar avea splanhnicectomia, dar îi lipseşte încă o verificare experimentală temeinică. Pînă la obţinerea unor date concludente este practicată destul de des vagotomia. În realitate, nu trebuie uitat că vagul şi splanhnicul nu au numai deosebiri şi că în alegerea atitudinii terapeutice trebuie să ne ghideze modalitatea leziunii hemoragice şi segmentul digestiv afectat.

10.1.2 INTESTINUL DE ŞOC

Intestinul, organ iniţial insuficient investigat în şoc (probabil neglijat şi datorită faptului că suferinţa sa este aparent mai puţin zgomotoasă), şi-a dovedit repede un rol decisiv în ireversibilitatea stării de şoc *(Fine, Allgöwer, Lillehei şi Bounous)*.

A apărut teoria endotoxinică *(Fine)*, care afirmă că ireversibilitatea şocului s-ar datora invaziei şi dezvoltării în sînge a unei cantităţi mari de endotoxine provenite din lumenul intestinal pe seama inactivării hipoxice a *SRE* şi a bacterio-

Scanned with OKEN Scanner

liticului fiziologic (properdina). Teoria endotoxinică rămîne încă valabilă, dar rolul intestinului în şoc este în prezent înţeles mult mai larg; există 3 categorii de fenomene patologice care gravitează în jurul intestinului organismului şocat: modificările reodinamice, enzimele proteolitice pancreatice şi factorul toxemic.

Modificările reodinamice. Leziunile mucoasei intestinale apar ca prim rezultat al vasoconstricţiei catecolaminice splanhnice. Întreaga regiune splanhnică se supune reacţiei simpatoadrenergice, dar zona cea mai bogată în α-receptori este aria deservită de artera mezenterică superioară, această zonă fiind şi cea mai afectată de reducerea debitului cardiac, de creşterea rezistenţei în microcirculaţie şi de hipoxie. Chiar de la debutul şocului, debitul arterei mezenterice (ca şi al arterelor renale) este mult diminuat, scăderea accentuîndu-se apoi odată cu evoluţia şocului [19, 32]. Manifestarea clinică obişnuită a şocului — tegumente reci şi palide — ar trebui extrapolată la nivelul jejunului, care suferă mai mult chiar decît tegumentele. Ischemia intestinului se poate traduce, de fapt, clinic sub forma unor dureri difuze abdominale, ileus dinamic, uneori scaune diareice sanguinolente.

În dinamica şocului, cînd sectorul de rezistenţă al microcirculaţiei intestinale cedează şi sfincterul postcapilarovenular rămîne în continuare în constricţie apare o stază sanguină întinsă ce sechestrează mari cantităţi din *VSCE (splanchnic pooling)* (vezi 5.5).

Pe lîngă fenomenul de sechestrare fluidică, în interstiţiu extravazează lichid şi ca rezultat al creşterii presiunii de filtrare, ceea ce îngreuiază şi mai mult întoarcerea venoasă şi decomprimarea microcirculaţiei. Apare agregarea trombocitară şi eritrocitară şi *CID*, urmate de hipoxie celulară prelungită cu suferinţa organitelor intracelulare. În această fază, chiar dacă se restabileşte fluxul normal al arterei mezenterice, *leziunile intramurale* persistă. În dinamica şocului s-a putut evidenţia o irigaţie scurtcircuitată în submucoasă, prin şunturi arteriovenoase, mucoasa intestinală fiind exclusă din circulaţie. Astfel explică teoria reodinamică de ce la nivelul intestinului leziunile cele mai intense sînt ale mucoasei (cu progresie centripetă de la submucoasă spre lumen).

Dar cu ^{32}P s-a evidenţiat stoparea fosforilării oxidative în mucoasa enterală înainte de instalarea perturbaţiilor reodinamice în microcirculaţia submucoasei [11]. De asemenea, necroza hemoragică pare că progresează de la vîrful vilozităţilor spre submucoasă, ceea ce ar sugera un atac hidrolazic centrifug. Contactul cu masele fecale are şi el un rol patologic, deoarece spălarea anselor a dus la reluarea respiraţiei enterocitelor vilozitare. De aceea rolul reodinamic al spasmului şi al colmatării microcirculaţiei trebuie obligatoriu asociat cu digestia hidrolozică, pentru a explica aspectele anatomofuncţionale patologice ale intestinului de şoc.

Rolul enzimelor proteolitice pancreatice. Studiul experimental al alterărilor produse de şoc în diferite organe evidenţiază constant la nivelul intestinului subţire leziuni timpurii de necroză a epiteliului [4, 5, 18]. Se consideră că în patogenia

Scanned with OKEN Scanner

necrozei mucoasei intestinale tripsina joacă un rol deosebit. Enzimele pancreatice produc digestia hemoragică a structurilor subepiteliale ale vilozităţilor, atacîndu-le ariile devitalizate şi pătrunzînd adînc în structura acestora. În lumen enzimele pancreatice tind să transforme o necroză superficială a epiteliului într-o infarctizare hemoragică parietală. Dacă înainte de a produce şocul se injectează Trasylol, în lumenul intestinal se evită necroza hemoragică caracteristică [11]. Denumirea de *necroză hemoragică triptică* (enterita triptică hemoragică) este justificată cel puţin pentru cîine şi şobolan; omul are în chimul intestinal cu mult mai puţină tripsină decît cîinele, ceea ce ar explica raritatea necrozei triptice la primate.

Între starea de plenitudine a intestinului şi gravitatea şocului există o relaţie strînsă; şocul dezvoltat pe anse intestinale goale are o evoluţie favorabilă, cel puţin în ceea ce priveşte aria intestinală. Un moderat grad de ischemie (ca cel produs de *PA* sistemică de 35-40 mm Hg timp de două ore) poate produce necroză hemoragică în ariile intestinale cu concentraţie ridicată de tripsină; pentru a provoca leziuni similare la cîini realimentaţi, deci în absenţa intralumenală a tripsinei, sînt necesare 4-5 ore de hipotensiune. Aşadar, alimentaţia creează la nivelul mucoasei intestinale condiţii relative de intoleranţă a ischemiei. Rezultă că eliminarea ingestiei de proteine este o măsură reală de protecţie antişoc.

Factorul toxemic. Celulele mucoasei intestinale în suferinţă hipoxică (energetică şi osmotică) îşi pierd calitatea de barieră protectoare pentru conţinutul lumenului intestinal şi permit penetraţia intraepitelială şi transepitelială a toxinelor intestinale şi a enzimelor proteolitice. Ca urmare, biosinteza mucinei este tulburată, începînd de la vîrful vilozităţilor, unde dealtfel debutează şi necroza hemoragică.

Scăderea biosintezei de mucopolizaharide specifice mucinei se poate datora atacului hidrolazic lumenal [6], inhibiţiei fosforilării oxidative [11] sau stopării acţiunii pompelor ionice, cum s-a putut demonstra prin hipotermie [29]. Degradarea peliculei de mucină dezgoleşte *lamina propria* (desolidarizînd enterocitele), ceea ce determină atacul hidrolazic centrifug. Balonizarea şi detaşarea vilozităţilor s-ar datora ineficienţei pompelor osmotice, care pot fi reechilibrate cu soluţii *Ringer* hipertonice sau cu manitol introduse endolumenal.

În intestin există nenumăraţi agenţi toxici; pe lîngă cele peste 60 de grupuri bacteriene şi enterovirusuri, trebuie reamintiţi acizii graşi cu catenă lungă, peptidele şi poliaminele, produşii de digestie triptică ai hemoglobinei etc. Colonul este cel mai periculos arsenal de substanţe nocive; la cîine *by-pass*-ul colonului şi dieta fără reziduuri au îndepărtat ireversibilitatea şocului, cu toate că s-au produs leziuni în alte viscere [5, 6]. Rezultă că, cel puţin pentru cîine, moartea este hotărîtă de enterita triptică hemoragică şi enterocolita pseudomembranoasă.

Toxinelor intestinale endolumenale nu li se poate atribui cu certitudine efectul letal; în orice caz ele agravează starea şocatului, deoarece nu pot fi neutralizate de *SRE*

Scanned with OKEN Scanner

hepatic, care este și el în suferință hipoxică *(Gurd)*.

În afară de hidrolazele și toxinele endolumenale, un generator particular de factori toxici îl reprezintă *enterocita*; în special hidrolazele sale eliberate intraparietal conduc la leziuni structurale locale, dar și la tulburări sistemice [34].

Unele experiențe ale lui *Allgöwer* au demonstrat că șocul hemoragic sporește efectul toxic al homogenatelor din pereții intestinali. S-a constatat că rezistența la endotoxine a șoarecilor consanguini i-a protejat doar împotriva efectelor toxice produse de substanțele din lumenul intestinal nu și împotriva celor din peretele intestinal. S-a pus astfel întrebarea: toxina din peretele intestinului se produce local sau provine prin resorbție din lumenul intestinal? Verificarea ipotezelor a necesitat exteriorizarea la animale de experiență a celor două extremități ale intestinului subțire și spălarea lor cu soluție *Ringer* și antibiotice; apoi animalele (șoareci) au fost supuse unui șoc hemoragic. La șoarecii cărora li se crease anterior rezistență la endotoxină peretele intestinului a produs din nou aceeași toxină activă. Concluzia firească a fost că toxina nu se formează prin resorbție din lumenul intestinal, ci este generată în peretele intestinal în timpul fazei hipoxice.

Ținînd seama de modificările rapide ale conținutului intestinal și ale peretelui acestuia în șoc, *Lillehei* a reușit să obțină, prin perfuzia precoce a intestinului, o protecție evidentă la șoc [16]. S-a emis părerea că există în mucoasă un factor intestinal; epiteliul ischemic ar elibera un material toxic care ar intra în cercurile vicioase ale șocului. În mod normal, aceste toxine (ca și cele endolumenale) pot fi neutralizate de *SRE* hepatic. Dar, întrucît circulația hepatică este și ea afectată în șoc, ficatul își pierde funcția detoxifiantă.

În concluzie, mucoasa intestinală suferă în urma acțiunii mai multor factori: hipoxia, osmoliza, toxinele intestinale, insuficiența de mucină și, în ultimă instanță, autoliza, prin hidrolazele provenite din explozia propriilor saci lizozomiali ai enterocitelor [23, 34]. Enzimele eliberate de enterocite pornesc pe cale limfatică și provoacă în circulația sistemică activarea proteazică cu toate efectele sale nefaste (vezi 7.4). Aceasta ar fi rolul general jucat de intestin în fiziopatologia șocului, pe lîngă degradarea sa propriu-zisă ca organ. Intestinul a fost recent depistat și ca o bogată sursă de activatori direcți ai sistemului fibrinolitic [10].

Bounous a folosit ca martor izoenzima fosfatazei alcaline specifică enterocitei (fosfataza alcalină intestinală este inhibată electiv de *L*-fenilalanină). S-a stabilit că la 4 ore de la debutul șocului fosfataza alcalină de origine enterală crește semnificativ, înaintea izoenzimelor sale din ficat sau din colon [7].

La om, modificările anatomopatologice intestinale sînt unitare în ceea ce privește localizarea și morfologia lor. Eroziunile necrotice pot fi limitate la epiteliu și seamănă mult cu cele datorate autolizei postmortem. Dar înainte de moarte pot apărea hemoragii prin *lamina propria* denudată, și acesta este semnul important de diagnostic diferențial. Sediul preferențial este jejunul, dar

Scanned with OKEN Scanner

și stomacul și duodenul prezintă frecvent eroziuni; numai colonul este, practic, mai ferit, predominanța receptorilor β față de cei α-adrenergici protejîndu-l față de factorul vascular.

Modificările anatomopatologice constau în hemoragii petesiale diseminate, ulcerații solitare cu trecere rapidă spre necroza hemoragică a mucoasei și a întregului perete.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALDRETE, J. S., *Reconstructive Surgery of the Colon in Soldiers Injured in Vietnam*, Ann. Surg., 1970, *172*, (6), 1007—1014.
2. ANDRIU, V., LERNER, C., HUSANU, S., *Considerații asupra rupturilor de duoden*, Chirurgia, 1971, XX, (4), 369—374.
3. BLAKEMORE, W. S., BAUM, S., NUSBAUM, M., *Diagnosis and Management of Massive Haemorrhage from Postoperative Stress Ulcers of the Descending Duodenum*, Surg. Clin. N. Amer., 1970, *50*, (11), 979—984.
4. BOUNOUS, G., CRONIN, R. F. P., GURD, F. N., *Dietary Prevention of Experimental Shock Lesions*, Arch. Surg., 1967, *97*, (1), 46—60.
5. BOUNOUS, G., SUTHERLAND, G., McARDLE, H., FRASER, N. G., *The Prophylactic Use of an 'Elemental' Diet in Experimental Haemorrhagic Shock and Intestinal Ischemia*, Ann. Surg., 1967, *166*, (3), 116—122.
6. BOUNOUS, G., *'Tryptic Enteritis': Its Role in the Pathogenesis of Stress Ulcer and Shock*, Canad. J. Surg., 1969, *12*, (3), 397—409.
7. BOUNOUS, G., HUGON, J., *Serum Levels of Intestinal Alkaline Phosphatase in Relation to Shock*, Surg., 1971, *69*, (2), 238—245.
8. CHRISTIAN, V., ULMET, V., LISSAI. P., TELEA, GH., GORSKI, V., ALBU, A., *Posibilități terapeutice în politraumatismele de amploare deosebită*, Chirurgia, 1971, XX, (3), 245—248.
9. FROMM, D., *Intestinal Absorption during Hypovolemic Shock*, Ann. Surg., 1973, *177*, (4), 448—452.
10. GANS, H., MORI, K., QUINLAN, R., RICHTER, D., TAN, B. H., *The Intestine as a Source of Plasminogen Activator Activity*, Ann. Surg., 1971, *174*, (5), 826—829.
11. GURD, F. N., *Metabolic and Functional Changes in the Intestine in Shock*, Amer. J. Surg., 1965, *110*, (3), 333—336.
12. GRIFFITH, C. A., *Application of Recent Research on Selective Vagotomy*, Northw. Med., 1969, *68*, (10), 927—931.
13. GROSZ, C. R., WU, K. T., *Stress Ulcers; A Survey of the Experience in a Large General Hospital*, Surg., 1967, *61*, (6), 853—857.
14. HENRION, C., MAINGUET, P., *Apports du tubage nocturne et des tests chimiques d'acidité gastrique dans l'orientation du traitement chirurgical de l'ulcère doudénal* Acta Chir., Belg. 1969, (6), 445—458.
15. HIX, W. R., MILIS, M., *The Management of Esophageal Wounds*, Ann. Surg., 1970, *72*, (6), 1002—1006.
16. KAWARADA, J., WEISS, R., MATSUMOTO, T., *Pathopysiology of Stress Ulcer and its Prevention*, Amer. J. Surg., 1975, *129*, (3), 249—254.
17. LAWE, J., DAY, S. B., McMILLAN, B. G., *Autopsy Findings in the Upper Gastrointestinal Tract of 81 Burn Patients. A review*, Arch. Surg., 1971, *102*, (4), 412—416.
18. LILLEHEI, R. C., McLEAN, L. D., *The Intestinal Factor in Irreversible Endotoxin Shock*, Ann. Surg., 1958, *148*, (4), 515.
19. LINDER, M. M. McKAY, D. G., *An Experimental Study of Thrombotic Ulceration of the Gastro-Intestinal Mucosa*, Surg. Gynec., Obst., 1971, *133*, (1), 21—29.
20. LUNG, J. A., TURK, R. P., MILLER, R. E., EISEMAN, B., *Wounds of the Rectum*, Ann. Surg., 1970, *172*, (6), 985—990.
21. McCLELLAND, R. N., SHIRES, G. T., PRAGER, M., *Gastric Secretory and Splanchnic Blood Flow Studies in Man after Severe Trauma and Haemorrhagic Shock*, Amer. J. Surg., 1971, *121*, (2), 134—142.
22. McQUARRIE, D. G., EICHENHOLZ, A., BLUMENTALS, A. S., VENNES, J. A., *Kinetics of Gastric Juice Secretion: A Correlation of Arteriovenous Differen-*

Scanned with OKEN Scanner

ces with the Composition of the Gastric Juice Surg., 1967, 62, (3), 475—486.
23. MEE, W. M., *Endotoxin Shock, Distinct Entity or Universal Accompaniment*, Postgrad. Med. J., 1969, 45, (526), 514—517.
24. MILLER, R. E., *Effects of Vagotomy or Splanchnicotomy on Blood Insulin and Sugar Concentrations in the Conscious Monkey*, Endocrinol., 1970, 86, (3), 642—651.
25. MAGEL, G. B., *The Nature and Treatment of Stress Ulcers. A rewiew*, Calif. Med., 1970, 112, (6), 19—24.
26. O'NEILL, J. A., Jr., *The Influence of Thermal Burns on Gastric Acid Secretion*, Surg., 1970, 67, (2), 267—271.
27. OKABE, S., SAZIKI, R., TAKAGI, K., *Effects of Adrenergic Blocking Agents on Gastric Secretion and Stress Induced Gastric Ulcer in Rats*, Jap. J. Pharmacol., 1970, 20, (1), 10—15.
28. ORLOFF, M. J., ABBOTT, A. G., ROSEN, H., *Nature of Humoral Agent Responsible for Portacaval Shunt Related Gastric Hypersecretion in Man*, Amer. J. Surg., 1970, 120, (2), 237—243.
29. PAPAHAGI, E., POPOVICI, Z., CIUREL, M., *Rezultate imediate pe 70 de derivaţii portocave pentru hemoragii digestive*, Chirurgia, 1970, XIX, (1), 45—52.
30. RAPIN, M., GROSBIUS, S., KERNBAUM, S., GOULON, M., *Digestive Haemorrhage during Acute Circulatory Failure*, Ann. Med. Int., 1970, 121, (8—9), 763—679.
31. RHODES, R. S., DePALMA, R. G., ROBINSON, Am. V., *Intestinal Barrier Function in Haemorrhagic Shock*, J. Surg. Res., 1973, 14, (4), 305—312.
32. RICHARDSON, R. S., NORTON, L. W., SALES, J. E. L., EISEMAN, B., *Gastric Blood Flow in Endotoxin-Induced Stress Ulcer*, Arch. Surg., 1973, 106, (2), 191—195.
33. SHAFFER, B. B., GALL, E. P., SHIMIZU, R. T., ESPARZA, H. S., *The Pathogenesis of the Intestinal Lesion of Deep Hypothermia and a Proposed Relationship to that of Irreversible Shock, Including a Note on a Mechanism for the Normal Turnover of Intestinal Epithelium*, Surg., 1967, 61, (6), 904—914.
34. SUTHERLAND, H. G., BOUNOUS, G., GURD, F. N., *Role of Intestinal Mucosal Lysosomal Enzymes in the Pathogenesis of Shock*, J. Trauma, 1968, 8, (2), 350.
35. THOMPHSON, B. W., READ, R. C., *The Critical Angle after Vagotomy and Drainage Procedure for Haemorrhage*, Sth. Med. J., 1970, 63, (8), 935—938.
36. TIBBLIN, S., BURNS, G. P., HALMLOSER, P. B., SCHENK, Jr. W. G., *The Influence of Vagotomy on Superior Mezenteric Artery Blood Flow*, Surg. Gynec. Obst., 1969, 126, (6), 1231—1234.
37. TRUDEAU, W. L., McHUIGAN, J. E., *Relations between Serum Gastrin Levels and Rates of Gastric Hydrochloric Acid Secretion*, New Engl. J. Med., 1971, 248, (8), 408—412.

10.2 GLANDELE DIGESTIVE ANEXE

10.2.1 FICATUL DE ŞOC

Cea mai mare glandă a organismului uman, ficatul, este un complex sinusoidal încapsulat, turgescent şi friabil, expus la traumatisme (singur sau în asocieri) în 10-27% din totalul leziunilor traumatice abdominale. Traumatismele hepatice sînt însoţite de şoc mixt (traumatic şi hemoragic) în jumătate din cazuri [2, 14, 21].

Pentru diagnosticul traumatismelor hepatice s-au impus în prezent puncţia abdominală, laparoscopia şi dozările biochimice enzimatice elective pentru hepatocit; în legătură cu tratamentul, problema necesităţii ventilaţiei pulmonare a fost înţeleasă la modul său particular, al citolizei hepatice, care eliberează o *substanţă toxică* pentru pelicula surfactantului alveolar [2].

Tratamentul chirurgical al traumatismelor hepatice respectă în prezent cîteva reguli unanim recunoscute: nu se lasă pe loc ţesuturi

Scanned with OKEN Scanner

devitalizate, care ar putea declanşa o fibrinoliză locală sau o septicemie; nu se practică rezecţii pînă nu se controlează integritatea pediculului hepatic; se practică cu mai mult curaj ligaturile de ram drept sau stîng ale arterei hepatice (ori ambele) urmate sau nu de rezecţii; antibioterapia masivă după orice tip de intervenţie (dar mai ales după rezecţii şi ligaturi); drenaj biliar extern pe tub *Kehr* în leziuni profunde, rezolvate cu sau fără rezecţii; clampajul pediculului hepatic *glissonian* este admis 15-30 minute, iar clampajul asociat al cavei subhepatice şi al suprahepaticelor, 15 minute (experimental cu hipotermie, glucoză şi dibenzilină s-a ajuns şi la 45-60 minute [5, 9, 11, 17, 20].

În toate cazurile în care apar *leziuni hepatice complexe* (interesarea unor zone „periculoase" de parenchim cu elemente vasculobiliare importante) se recomandă intraoperator practicarea în asociere a colangio, arterio şi portografiei *(Mays, Nunes).*

Indiferent de tipul de şoc, ficatul este răspîntia hotărîtoare unde se încearcă tamponarea tuturor anomaliilor metabolice (iniţial şi a celor reodinamice) pentru ca numai în final, pierzîndu-şi succesiv cele peste *cinci sute de funcţii* ale sale, suferinţa *ficatului de şoc* să se transforme într-o suferinţă a întregului organism.

Dacă nu ar fi sufocată de lipsa aportului de oxigen, imensa colonie hepatocitară — recunoscută prin marea sa capacitate funcţională — nu ar ceda nici în stadiile terminale de şoc. Încă de acum zece ani, *Hift şi Strawitz* au dovedit că în faza preagonică de şoc mitocondriile hepatocitare ale cîinilor respiră excelent pe succinat, la aparatul *Warburg.* De atunci s-au adunat numeroase verificări în sprijinul afirmaţiei că „organismul moare cu un ficat încă viabil la nivel funcţional celular" [1, 3, 7, 8, 16, 18, 20].

Şi totuşi nu de puţine ori în clinica umană funcţiile ficatului şocat, global considerate, se pierd una cîte una pînă la apariţia icterului de tip retenţional, cu bilirubină directă şi fosfatază alcalină crescute [10]. La şocat, icterul este un semn sumbru, pentru că funcţia biligenetică hepatocitară, filogenetic cea mai veche, ontogenetic se pierde ultima. Hepatocitul hipoxic nu mai poate face glicuronoconjugarea, dar mai ales cedează enzimele sale de transport unidirecţional de bilirubină. Cu atît mai frecvent este icterul în şocurile bacteriene, în care endotoxinele, cu inserţia lor endohepatocitară, se adaugă la cauza hipoxică. În momentul cînd au cedat şi enzimele hepatocitare de conjugare şi de transport ale fostului inel tetrapirolic al hemului, întreaga reţea enzimatică hepatocitară este de mult depăşită (vezi 8.3).

Suferinţa ficatului apare de la cîteva ore pînă la cîteva zile, în funcţie de evoluţia şocului *(Caloghera, Shoemaker).*

Suferinţa hepatocitară debutează funcţional şi sfîrşeşte cu cicatrice morfologice. Suprasolicitate, pe liniile enzimatice se produc leziuni leptonice şi apoi histologice; biochimic pot fi depistate precoce alterările factorilor de coagulare, ale proteinelor şi aminoacizilor, ale ureei, amoniacului şi acidului uric etc. Aproape toate modificările reologice şi metabolice (vezi 7 şi 8) ţin de hepatocit, iar dinamica celulei şocate a fost discutată pe tiparul hepatocitului în cap. 9.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul ficatului în stările de şoc a fost evidenţiat prin experimentări foarte simple, dar fundamentale. La cercetarea sîngelui *efluent* dintr-un ficat hipoxic s-a constatat creşterea intensă a transaminazelor, lactidehidrogenazei, fosfatazei alcaline, potasiului, precum şi scăderea *p*H-ului. Prin injectarea unui astfel de sînge, obţinut din ficatul unui cîine şocat, în vena femurală a unui cîine sănătos, acesta din urmă a generat o stare de şoc; acelaşi sînge injectat în vena portă a cîinelui sănătos nu a dat tulburări [15, 16].

Rolul global al ficatului a fost studiat prin urmărirea animalului hepatectomizat *(Kunde, Starzl, Algöwer)*. După 8 ore de la hepatectomie, interval de timp în care nu se observă nimic deosebit, se instalează un complex de tulburări clinice, cu un amplu substrat reodinamic şi mai ales biochimic, perfect asemănătoare cu cele din starea de şoc. La 16 ore cedează şi funcţia biligenetică şi cîinii mor cu semne neurologice şi hemoragii generalizate.

Experimentul invers a fost realizat de *Fine*, care, în cadrul unui şoc experimental hemoragic grav, a menţinut fluxul selctiv în artera hepatică, obţinînd ameliorarea evidentă a stării de şoc (la fel a procedat *Lillehei* pentru intestin, vezi 1.2)

În fiziologia şocului, ficatul este un „viscer istoric", *Claude Bernard* a surprins hiperglicemia posthemoragică, iar *Bainbridge*, creşterea presiunii portale în şocul prelungit. În prezent *clearance*-urile cu *BSP* sau cu izotopi şi, mai precis, debitmetrele electromagnetice au permis să se stabilească că debitele arteriale şi portale scad în şocul iniţial şi că, în ambele sectoare, rezistenţele intrahepatice cresc odată cu progresiunea stării de şoc [3, 6, 19].

Ficatul este un burete cu un labirint vascular particular. Un sistem complicat de sfincter realizează ecluze de omogenizare şi de egalare a presiunilor arteriale şi portale.

Sfincterul postsinusoidal pare că se dilată la β-stimulare, ceea ce ar putea explica rolul dinamic al barajului portal în şoc (vezi 5.4.2 şi 5.5.3). Circulaţia din segmentele portale are un rol activ în şoc şi datorită osmoreceptorilor de care dispune (vezi 4.9.2). În stările de şoc fluxul hepatic arterial scade la 40-30% faţă de normal, în timp ce fluxul portal are o independenţă relativă faţă de *DC* [3, 7].

Vasoconstricţia intrahepatică ce apare în primele faze ale şocului determină un baraj, o rezistenţă în faţa ambilor afluenţi hepatici (arterial şi portal). Spasmul principal pare să fie la ecluza proximală a sinusoidelor, deoarece se păstrează şi după liza spasmului postsinusoidal prin β-excitante.

La animalele de experiment, pe timpul perfuziilor intravenoase ficatul devine turgescent, iar presiunea portală creşte [6]. Fenomenul se datoreşte creşterii rapide a debitului portal, care poate străbate ficatul spre un cord competent; pasajul transhepatic presupune lizarea spasmului proximal în microcirculaţia hepatică cu α-litice şi, eventual, şi a spasmului distal cu β-stimulante. Oricum, eficienţa reumplerii presupune absenţa colmatării buretelui hepatic prin *CID*, caz în care barajul hepatic este foarte sever (vezi 7.4). În plus, un cord ineficient determină acumularea de fluide în ficat, cu dilatarea sistemului limfatic al spaţiilor *Disse*, hipertensiune portală şi icter [19].

Scanned with OKEN Scanner

Între *hepatocitul de şoc* şi modificările hepatice remarcate la conservarea şi transplantul acestei glande vitale este o mare similitudine [13]. Enzimele hepatocitare sînt extrem de sensibile la hipoxie şi endotoxine.

Întotdeauna cînd un donator potenţial este în şoc preterminal, evaluarea şi corectarea funcţiei hepatocitare a acestuia capătă prioritate. Folosirea β-stimulantelor şi a α-blocantelor asigură cel mai bine irigaţia hepatocitului în acest stadiu ce pregăteşte prelevarea . organului [12].

Măsurători ale diferenţei arteriovenoase de oxigen, combinate cu dozarea lactacidemiei şi piruvicemiei, nu au stabilit încă reguli precise pentru contribuţia hepatocitului la circuitul acidului lactic în stările de şoc.

Ficatul este un mare consumator de lactat pentru multă vreme de la debutul şocului, dar în momentul cînd utilizarea hepatocitară de oxigen scade, ficatul devine un tot atît de mare producător de lactat [18]. Rolul ficatului în ciclul *Cori* şi în reglările complexe ale întregului glicostat a fost prezentat în paragraful 8.3.3, iar rolul ficatului în balanţa protonilor, în subcapitolul 2.9.

Pare unanim recunoscută funcţia ficatului de mare producător de potasiu în stările de şoc. Pe ficat izolat s-a găsit că o parte extrem de labilă a potasiului hepatocitar apare în venele suprahepatice la cîteva secunde de la excitarea adrenergică sau de la perfuzarea de sînge a cărui saturaţie de oxigen este sub 35% ; glucoza a apărut numai la saturaţia de 30%, dar a fost foarte prompt eliberată prin stimularea epinefrinică [3, 8].

Hepatocitul este cea mai cercetată celulă la microscopul optic şi la cel electronic [4, 6]. (Aproape toate datele adunate în paragrafele 9.3.2. şi 9.5 se referă la *hepatocitul de şoc.)*

Edemul spaţiului *Disse* şi colmatarea sinusoidelor cu *sludge* eritrocitar şi apariţia *CID* trebuie subliniate din nou ca factori ai colostazei ; la şocaţi icterele au un caracter retenţional pronunţat, suferinţa hepatocitară *per se* fiind, în general, reversibilă. La microscopul electronic *polul vascular hepatocitar* apare ca loc de elecţie al debutului leziunilor morfologice, probabil ca urmare a modificărilor reologice sinusoidale (vezi 9.5.2).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALDRETE, J. A., WEBER, M., *Le rôle du foie dans le métabolisme des agents anesthésiques*, Anesth. Ann. Réan., 1970, 27, (2), 297—314.
2. AMERSON, J. R., STONE, H. H., *Experiences in the Managements of Hepatic Trauma*, Arch. Surg., 1970, *100*, (1), 150—162.
3. CALOGHERA, C., BORDOS, D., DRUGARIN, D., BERGER, E., TIROCH, A., DAN, I., *Cercetări experimentale asupra participării ficatului în şocul hemoragic*, Chirurgia, 1971, XX, (8), 755—763.
4. FEROLDI, J., MALLET-GUY, Y., BRACONNOT, P., GUILLET, R., MALLET-GUY, P., *Etude expérimentale, histologique et ultrastructurale du foie de choc*, Lyon Chir., 1969, 65, (5), 720—734.
5. FORTNER, J. G., SHIU, M. H., HOWLAND, W. S., *A New Concept for Hepatic Lobectomy. Experimental Studies and Clinical Application*, Arch. Surg., 1971, *102*, (4), 312—315.
6. GUILLET, R., BRACONNOT, P., FEROLDI, J., MALLET-GUY, Y., BAR-

Scanned with OKEN Scanner

BIER, M., STEFANOVIC, D., TRZAN, U., *Étude expérimentale, hémodynamique, biochimique, histologique, et électromicroscopique du foie de choc*, Méd. Acad., Chir., 1969, 95, (6—7), 197—204.
7. HALMAGYI, D. F. J., GOODMAN, A. H., LITTLE, M. J., *Portal Blood Flow and Oxygen Usage in Dogs after Haemorrhage*, Ann. Surg., 1970, *172*, (2), 284—290.
8. HARDCASTLE, J. D., RITCHIE, H. D., *The Liver in Shock*, Brit. J. Surg., 1967, *54*, (8), 679—684.
9. MAYS, E., T. *Complex Penetrating Hepatic Wounds*, Ann. Surg., 1971, *173*, (3), 421—428.
10. NUNES, G., BLAISDELL, F. W., MARGARETTEN, W., *Mechanism of Hepatic Dysfunction Following Shock and Trauma*, Arch. Surg., 1970, *100*, (5), 546—556.
11. OCHSNER, J. L., MEYERS, B. E., OCHSNER, A., *Hepatic Lobectomy*, Amer. J. Surg., 1971, *121*, (3), 273—282.
12. O'CONNELL, T., FONKALSRUD, W. E., *Hepatocellular Response to Hypovolemic Shock and Vasoexcitor Drugs*, Surg., 1971, *69*, (3), 373—379.
13. ORLOFF, M. J., CHANDLER, J. G., BERNSTEIN, J. E., *Transplantation of the Liver, Recent Results*, Cancer Res. 1970, *26*, (2), 213—239.
14. POKROVSKI, G. A., DURNEV, V. S., *Shock in Incised Peace Time Wounds of the Liver*, Khirurgiya, 1970, *9*, (1) 13—17.
15. RANGEL, D. M., BYFIELD, J. E., ADOMIAN, G. E., STEVENS, G. H., FONKALSRUD, W. E., *Hepatic Ultrastructural Response to Endotoxin Shock*, Surg., 1970, *68*, (3), 503—511.
16. RANGEL, D. M., DINBAR, A., STEVENS, G. H., BYFIELD, J. E., *Cross Translusion of Effluent Blood Flow in Ischemic Liver and Intestines*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *130*, (6), 1015—1024.
17. REINHARDT, G. F., HUBAY, C. A., *Surgical Management of Traumatic Haemobilia*, Amer. J. Surg., 1971, *121*, (3), 328—333.
18. SCHRODER, R., GUMPERT, J. R. W., ELTRINGHAM, W. K., *The Role of the Liver in the Development of Lactic Acidosis in Low Flow States*, Postgrad. Med. J., 1969, *45*, (526), 566—570.
19. SETLACEC, D., STĂNCESCU, M., POPA, G., PROINOV, F., *Colostaza intrahepatică*, Chirurgia, 1970, *XIX*, (7), 589—602.
20. SHOEMAKER, W. C., SZANTO, P. B., FITCH, L. B., BRILL, N. R., *Hepatic Physiologic and Morphologic Alterations in Haemorrhagic Shock*, Surg. Gynec. Obst., 1964, *118*, (6) 824—836.
21. ŞUTEU, I., VĂIDEANU, C., MANCAŞ, O., CÂNDEA, V., *Traumatismele hepatice*, Revista Sanitară Militară, 1973, *LXXVI*, (2), 149—155.

10.2.2 PANCREASUL DE ŞOC

Pancreasul este principalul generator de hidrolaze al organismului; în mod normal acestea străbat reţeaua canalară pancreatică pentru a se manifesta în lumenul tubului digestiv, distal de pilor. Influenţa nocivă a acestor hidrolaze endoluminale asupra intestinului şocaţilor a fost prezentată în 10.1.2. Dar în stările de şoc fluviul de hidrolaze din lizozomii eclataţi ai *pancreatocitelor* poate lua fie calea sanguină transportală, fie calea limfatică, de unde apoi revine lent, însă sigur, în circulaţia sistemică [14]. Hidrolazele produse excesiv în viscerele abdominale (printre care pancreasul ocupă primul loc) sînt factorul fundamental de dezechilibru al sistemelor coagulolitic şi kininic din fluidul sanguin (vezi 7.4.2). Tot în spaţiul pancreatic se naşte şi *FDM*-ul, cu rolul său nefast asupra performanţei cardiace (vezi 7.4.5).

Întrucît hidrolazele pancreatice nu se deosebesc cu nimic de cele care aparţin altor viscere, în şocul din pancreatita acută doar lipazele au o oarecare specificitate, fiind eliberate mai ales de pancreatocit [1, 16].

Icterul, care însoţeşte pancreatitele acute aproape într-o treime din cazuri, nu trebuie neapărat explicat

printr-un calcul biliar ampular evident; mult mai frecvent este generat ileusul *vaterian* inflamator de tranzitul unor calculi iritativi foarte mici (care uneori pot fi claustraţi de spasmul defileului *oddian)* sau chiar de fragmente ale cristalelor de colesteroloză veziculară. De aceea este preferabilă decompresia coledociană, decît atacul direct al răspîntiei ampulare, unde leziunile sînt de cele mai multe ori reversibile [8, 9, 10].

Proteoliza şi hemoliza, hipertensiunea sectorului limfatic intrahepatic şi mai ales suferinţa hepatocitului sînt alte cîteva din cauzele ce pot justifica icterul din şocul pancreatitei acute [13, 18].

Răspunsul pancreasului la diferite leziuni este, de regulă, monoton. Suferinţa pancreasului şocat seamănă astfel foarte mult cu aceea a pancreasului care a suferit un traumatism direct sau cu tabloul fiziopatologic şi clinic al pancreatitei acute. Fragilitatea acinilor pancreatici este deosebită; există o varietate derutantă de metode şi modele de şicanare a acestora cu generarea suferinţei pancreatice, metode care ridică problema elementelor lor comune [8]. Se pare că orice factor care tulbură arhitectonica funcţională obişnuită a pancreasului declanşează un lanţ de evenimente fiziopatologice similare unei stări de şoc şi o stare clinică cunoscută ca aparţinînd pancreatitei acute *(Burlui, Jones, Kwaan).*

Hipertensiunea canalară şi dischilia (cu inversarea polilor funcţionali ai pancreatocitelor), traumatismele directe, dar mai ales mecanismele subcelulare ale disrupţiei lizozomiale (care poate fi provocată şi de un drog banal) conduc la prima verigă biochimică a aşa-numitului *şoc kinazic: activarea proteazică locală şi, apoi, generalizată* plasmatic [2, 3, 5, 6, 9, 15]. Este de fapt faza *enzimopatiei pancreatice acute,* care, indiferent de cauza care a provocat-o, va genera un tablou de şoc [17].

A doua verigă biochimică este dictată de precedenta: *activarea proteazică declanşează deopotrivă factorul Hageman şi activatorii fibrinolizei.* În particular, tripsina s-a dovedit activatoare directă a factorilor *V, VIII* şi *X.* La cîini, injectarea sistemică de *tripsină* şi de *fosfolipază A* a determinat apariţia de tromboze, mai ales în plămîn [12]. Apariţia microtrombozelor caracteristice episodului *CID* este binecunoscută în pancreatita acută. Foarte repede însă se instalează fibrinoliza, urmată de scăderea trombocitelor, fibrinogenului şi a factorilor *V* şi *VIII.* Hemoragiile specifice pancreatitei acute severe pot fi combătute cu droguri antiplasminice şi antiproteazice, dar numai la un moment dat, bine ghidat de datele de laborator, fiindcă alături pîndeşte întotdeauna pericolul trombozei [11].

La traumatizaţii abdominali evoluţia severă a unei stări de şoc trebuie să trezească întotdeauna bănuiala interesării pancreasului, deoarece suferinţa acestuia este adeseori mascată.

Dozările enzimatice pot fi utile diagnosticului de leziune. Intervenţia chirurgicală poate aduce rezolvări funcţional-conservatoare prin drenaj, excizia precoce a zonelor necrotice, ori prin pancreatectomii caudale, cefalice sau chiar bipolare [4, 7, 8].

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. APPERT, H. E., YACOUB, R. S., PAIRENT, F. W., HOWARD, I. M., *Distribution of Pancreatic Enzymes between Serum and Red Blood Cells*, Ann Surg., 1972, *175*, (1), 10—14.
2. BOUKHAR, M., *Traumatismes du pancréas*, Praxis, 1970, *59*, (55), 813—818.
3. BURLUI, D., CONSTANTINESCU, C., TEJU, GH., STRUTENSCHI, T., *Probleme de tactică terapeutică în pancreatitele acute de origine canalară coledocowirsungiană*, Chirugia, 1970, XIX, (6), 487—502.
4. FROGGY, J. D., HERMRECK, A. S., THAL, A. P., *Metabolic and Haemodynamic Effects of Secretin and Pancreozymin on the Pancreas*, Surg., 1970, *68*, (3), 498—502.
5. HAIG, B. T. H., *Cellular and Subcellular Mechanism in Acute Pancreatitis*, Ann. Roy. Coll. Surg., 1970, *3*, (3), 195—202.
6. HAIG, B. T. H., *Nutritional Alteration of Pancreatic Cell Stability*, Ann. Surg., 1970, *172*, (5), 852—860.
7. JONES, R. G., SHIRES, G. T., *Pancreatic Trauma*, Arch. Surg., 1971, *102*, (4), 424—430.
8. JUVARA, I., FUX, I., PRIȘCU, A., *Chirurgia pancreasului*, Editura Medicală, București, 1957.
9. JUVARA, I., RĂDULESCU, D., PRIȘCU, A., *Probleme medico-chirurgicale de patologie hepato-biliară*, Editura Medicală, București, 1969.
10. JUVARA, I., RĂDULESCU, D. PRIȘCU, A., *Boala hepato-biliară post-operatorie*, Editura Medicală, București, 1972.
11. KRYUCHOC, A. G., *Fibrinolysis in Acute Pancreatitis*. Kirurgya, 1970, *11*, (1), 98—101.
12. KWAAN, H. C., NADERSEN, M. C., GRAMATICA, L. A., *Study of Pancreatic Enzymes as a Factor in the Pathogenesis of Disseminated Intravascular Coagulation during Acute Pancreatitis*, Surg., 1971, *69*, (5), 663—672.
13. LABDENNOIS, S., NICAISE, H., PIRE, J. C., RIVES, J., *La signification de l'ictère dans les syndromes pancréatiques aigus*, Méd. Interne, 1970, *6*, (6—7), 579—592.
14. LEFER, A. M., GLENN, T. M., O'NEILL, T. J., LOVETT, W. L., GLISSINGER, W. T., WANGENSTEEN, S. L., *Inotropic Influence of Endogenous Peptides in Experimental Haemorrhagic Pancreatitis*, Surg., 1971, *69*, (2), 220—228.
15. MOORMANN, S. P., *Frühveränderungen bei der experimentellen partiellen permanenten Ischemie des Katzenpankreas*, Path. Anat., 1969, *349*, (3), 249—259.
16. OGER, A., *Dosage de la lipase sérique dans les affections pancréatiques — méthodes de dosage*, Acta Gastroent. Belg., 1970, *33*, (4—5), 335—342.
17. ȚURAI, I., CIUREL, M., GEORGESCO, L., AMBRUS, I., *Le traumatisme du pancréas. Recherches expérimentales*, Lyon Chir., 1965, *61*, (2), 279—289.
18. RUDLER, J. C., GIULI, R., *Etude de 125 dossiers classés comme pancréatites aiguës*, Lyon Chir., 1969, *65*, (4), 482—498.

10.3 RINICHIUL DE ȘOC

Rinichiul este unul dintre organele vitale care nu beneficiază de circulație preferențială în șoc. Suferința renală se exprimă foarte repede — simptomul clinic fiind oligoanuria — și poate persista după revenirea la normal a *PA* și *PVC*, neputîndu-se prevedea cu certitudine evoluția rinichiului de șoc *(Burghele)*.

Unele statistici arată că la necropsia șocaților traumatici s-au găsit leziuni anatomopatologice caracteristice rinichiului de șoc în proporție de 39%, deși diagnosticul clinic nu a decelat suferința renală decît la 14% din cazuri [2, 3, 6, 8, 15]. În stările de șoc, un caz particular îl constituie traumatismul renal direct; de obicei, în aceste situații diagnosticul se stabilește prin investigații radiologice, iar tratamentul chirurgical se instituie de urgență. Dacă parenchimul nu este compromis, se va încerca întotdeauna refacerea pediculului renal [7, 9].

Scanned with OKEN Scanner

Fiziopatologie. Cu excepţia şocului posttransfuzional şi a sindromului de strivire, care au un impact lezional primar direct intrarenal, restul tipurilor de şoc afectează rinichiul printr-un mecanism de insuficienţă prerenală, consecutivă perturbărilor de hemodinamică sistemică specifice şocului.

În majoritatea situaţiilor şocogene, după intervalul variabil de oligoanurie reapare progresiv diureza, dar funcţia de concentrare şi de reglare a echilibrului acidobazic rămîne un timp deficitară. Insuficienţa renală latentă preexistentă agresiunii şocogene favorizează instalarea rinichiului de şoc.

Scăderea presiunii de filtrare la nivelul glomerulului este prima verigă patologică a rinichiului de şoc. De la valori normale (120-130 ml/minut) filtratul glomerular se reduce la 30-40 ml/minut sau poate dispare total. Ischemia renală atrage după sine reducerea irigaţiei tubulare şi a capacităţii de concentraţie a rinichiului, care elimină cantităţi reduse de urină hipo sau izostenurică. Coeficientul de epurare al acidului paraaminohipuric scade la 1/3 din valoarea normală.

Folosind metoda lui *Fick* de determinare a volumului circulant, s-a stabilit că în faza oligurică a rinichiului de şoc irigaţia renală este doar 5% din valorile normale, situaţie în care filtrarea glomerulară este nulă [10]. Alţi autori apreciază că nu este obligatorie concordanţa dintre valorile fluxului sanguin renal şi filtrarea glomerulară. Reducerea fluxului renal la 33% din valorile normale permite totuşi o oarecare filtrare glomerulară. La om, în faza de restabilire după şoc, cu ajutorul criptonului radioactiv, s-a constatat că fluxul sanguin renal total era de 190 ml/min., iar coeficientul de epuraţie al creatininei endogene de 66 ml/min. Valori similare ale fluxului sanguin renal s-au găsit şi în alte cazuri, la care însă coeficientul de epurare a creatininei a fost de numai 0,5 ml/min. Se pare că ceea ce justifică noţiunea de rinichi de şoc este suferinţa organitelor celulare şi în special metabolismul intramitocondrial al celulei renale [5, 8, 13, 15].

Indiferent dacă factorul primar este hipovolemia acută, ca în şocul hemoragic, sau vasoconstricţia hiperergică a microcirculaţiei, ca în şocul traumatic sau bacterian, leziunile intrarenale sînt unitare. Reglarea regimului circulator renal este făcută, în condiţii de şoc, de vasele aferente ale glomerulilor juxtamedulari, anastomozele arteriovenoase şi scurtcircuitele juxtamedulare. Şuntarea produce o ischemie a arterelor interlobulare corticale şi a glomerulilor corticali, rămînînd irigaţi numai glomerulii juxtamedulari. Dacă ischemia se prelungeşte se produc modificări necrotice tubulare.

Insuficienţa renală acută *(IRA)* instalată ca urmare a stării de şoc este deosebit de gravă, datorită fazei catabolice, specifică sindromului hiperergic postagresiv *(Burghele).* În această fază corticoizii suprarenali glicoproteici cresc catabolismul, producînd o intensă distrucţie celulară cu proteoliză, exprimată prin creşterea azotului sanguin. Dacă în condiţii cvasifiziologice cantitatea de azot neproteic acumulat în plasmă este de 50 mg/24 ore, în fazele postagresive violente cu catabolism exagerat azotul neproteic poate creşte cu peste 1 g în 24 ore. Între timp are loc şi nociva acumulare de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

Mineralocorticoizii în exces contribuie și ei la instalarea rinichiului de șoc, apărînd sindromul hiperaldosteronic cu retenția ionului sodic și a apei. Ca mecanism compensator, retenția de *Na* și de apă reușește foarte puțin în ceea ce privește creșterea volemiei ; în schimb, se accentuează edemul peritubular, agravînd suferința rinichiului de șoc. Presiunea intrarenală extravasculară este mult crescută [10] (vezi 5.3.3).

La instalarea rinichiului de șoc contribuie și hormonul antidiuretic ; spre deosebire de mineralocorticoizi, a căror eliberare este mai lentă și durabilă, *ADH*-ul este eliberat brusc, iar organismul răspunde prompt. *ADH*-ul acționează tubular, prin intermediul *AMP*-ciclic (vezi 4.8.3).

Din punct de vedere evolutiv, stadiile clinice ale rinichiului de șoc sînt : de debut, de instalare a anuriei și de restabilire a diurezei [3].

Stadiul de debut. În acest stadiu tabloul clinic este dominat de sindromul lezional primar (hemoragie, zdrobire, șoc bacterian). Pe plan sistemic, *PA* se menține la valori cvasinormale, însă vasoconstricția microcirculației glomerulare (exteriorizată prin instalarea oligoanuriei) determină reducerea cantității de urină eliminate de rinichi pînă la 500 ml/zi sau chiar mai puțin. Clinic, bolnavul prezintă aspectul șocatului, iar biologic, azotul neproteic oscilează în jurul limitei maxime admise. În acest stadiu este util de urmărit diureza minutată sau cel puțin orară ; scăderea diurezei sub 30 ml/oră atrage atenția asupra posibilității instalării rinichiului de șoc.

Dacă măsurile terapeutice de umplere a patului vascular, medicația α-blocantă și corticoizii reușesc să crească diureza, putem socoti că *IRA* a fost de tip funcțional trecător, evoluția sa ulterioară urmînd-o pe aceea a șocului.

Pentru a putea defini *IRA* drept funcțională trebuie ca rinichiul să nu-și fi pierdut capacitatea de concentrare a ureei (peste 10 g/zi), densitatea urinei să fie peste 1,012, iar eliminarea de potasiu pe cale urinară să fie eficientă *(Diomi, Powers, Stone).*

Stadiul de instalare a anuriei constituie stadiul în care se produc leziunile necrotice tubulare. Dacă rinichiul excretă cantități mici de urină aceasta este izostenurică, ureea are valori reduse (sub 5 g/zi), iar concentrația potasiului este mică. Stadiul anuric poate dura 3 pînă la 30 zile.

Semnele clinice mai importante sînt : semne nervoase (somnolență, obnubilare, halucinații, delir) care țin de edemul *SNC* ; semne cardiovasculare, în special miocardice, ca urmare a instalării miocarditei uremice (exteriorizată prin aritmii cardiace) sau apariției pericarditei uremice ; semne digestive (greață, anorexie și vărsături). Întrucît prin vărsături, odată cu acidul clorhidric se elimină și ionul K^+, kaliemia nu atinge în această perioadă valori alarmante. Hemoreologic apare o tulburare a mecanismului coagulolitic, concomitent cu instalarea *CID*.

Retenția azotată crește, ureea atingînd în 3-4 zile 3-5 g‰, în funcție de proteoliza catabolică. Ionograma evidențiază în special creșterea ionului K^+, care poate atinge 6-8 mEq‰, cînd apar și anomaliile pe *ECG*. Echilibrul hidric

este perturbat, în sensul apariţiei unei hiperhidratări globale, mai ales cînd se introduc parenteral cantităţi de lichide în exces. Acidoza metabolică poate atinge valori de bicarbonat-standard de 10-12 mEq‰. (Se înţelege că în tot acest stadiu se ţin periodic şedinţele de hemodializă.)

Stadiul de restabilire a diurezei. Dacă leziunile necrotice tubulare nu au avut un caracter ireversibil, după un timp oarecare (ce variază între 3 şi 30 zile) reapare diureza.

În primele zile, urina este hipostenurică, iar ureea urinară este sub 10 g‰. După cîteva zile cantitatea de urină atinge 2-4 litri/24 ore, tot cu densitate mică şi cifrele de uree urinară reduse ; este faza de insuficienţă renală poliurică. În această fază toată atenţia trebuie acordată menţinerii unui bilanţ hidric adecvat.

Complicaţii. Complicaţiile infecţioase sînt destul de frecvente, datorită folosirii cateterelor venoase şi vezicale în prezenţa unui mediu bogat de tulpini rezistente la antibioterapia curentă, care selectează în special piocianicul. Complicaţiile de tip hemoragic apar ca rezultat al *CID* şi al coagulopatiei de consum. Tulburările hidroionice — în special hiperhidratarea globală prin greşeli de tratament şi hiperkaliemie — domină tabloul. Răşinile schimbătoare de ioni şi calciul în megadoze (10-15 g) par să diminueze cifrele mari ale potasiului.

Concluzii. Tabloul clinic şi biologic diferă de cel observat în insuficienţa renală pură, deoarece rinichiul de şoc este însoţit de toată simptomatologia zgomotoasă a sindromului de reacţie postagresivă. Astfel, rapiditatea ascensiunii ureei sanguine atestă existenţa unor factori extrarenali care produc proteoliză tisulară intensă ; în prima fază de şoc acidoza metabolică poate fi însoţită de alcaloză ventilatorie, iar hiperkaliemia poate să lipsească dacă se produc pierderi extrarenale, prin vărsături din etajul abdominal superior.

Două forme anatomoclinice sînt caracteristice rinichiului de şoc :

- *tubulopatia acută,* cu conservarea diurezei ; menţinerea unei *PA* sub nivelul obţinerii filtratului glomerular produce iniţial o „stupoare" tubulară renală cu necroze de întindere variabilă, potenţial reversibilă în 24-48 ore ;
- *necroza corticală,* formă ceva mai rară, dar gravă, prin anurie, deseori ireversibilă, sau sechele morfologice.

Leziunile ireversibile se instalează dacă factorii şocogeni persistă. Necroza corticală este consecinţa unui spasm al arterelor aferente glomerulare cu stază în aval şi cu depozite fibrinoase intracapilare [8].

Histopatologia rinichiului de şoc a fost studiată în cîteva lucrări binecunoscute [3, 12, 16].

Cîteva situaţii particulare ale rinichiului de şoc sînt :

Rinichiul de şoc postoperator poate apare datorită unei serii de factori favorizanţi cu acţiune sinergică ; şocul operator, anestezia, hipoxia, hipovolemia necompensată riguros etc. Postoperator, o conduită incorectă de hidratare sau de reechilibrare ionică poate agrava suferinţa renală preoperatorie. Hipohidratarea, neadministrarea de soluţii glicosaline necesare combaterii hipersecreţiei de *ADH* şi de mineralocorticoizi, nefolosirea la timp a diu-

Scanned with OKEN Scanner

rezei osmotice sau a salidiureticelor rapide atrage după sine apariţia rinichiului de şoc. O serie de factori preexistenţi actului operator, cum sînt : şocul cronic neoplazic, insuficienţa pulmonară cronică şi hipovolemia de orice cauză au un mare potenţial anurigen. După operaţie, dacă nu sînt blocate căile durerii se produce o reacţie catecolaminică excesivă, urmată de vasoconstricţia microcirculaţiei glomerulare şi de diminuarea filtratului. *IRA* postoperatorie se poate instala rapid sau lent, în decurs de 2-3 zile, fie datorită unei leziuni renale preexistente, fie unei complicaţii chirurgicale nerezolvată în timp util. Blocajul renal total prin transfuzii masive de grup sanguin incompatibil se exteriorizează postoperator imediat prin lipsa totală a diurezei sau printr-o mică emisiune de urină intens hemoglobinurică.

Semnele instalării *IRA* postoperatorii sînt rezumate de trepiedul : scăderea diurezei, creşterea azotului sanguin şi scăderea ureei urinare. Ca fenomene generale, apar somnolenţa şi obnubilarea, precum şi semnele de intoxicaţie a celulei nervoase cu produşi de catabolism endogen.

Nu există teste biologice care să furnizeze preoperator date asupra riscului apariţiei postoperatorie a rinichiului de şoc. Se pare că reducerea capacităţii de concentrare a rinichiului în proba *Volhard*, precum şi o întîrziere a excreţiei de fenolsulfonftaleină ar putea fi luate în consideraţie ca semne de prognostic nefavorabil. În orice caz, existenţa unei insuficienţe renale lente, care trebuie obligatoriu depistată înainte de operaţie, favorizează declanşarea rinichiului de şoc postoperator. Se consideră că pentru a evalua funcţia renală, pe lîngă probele de *screening* (examen total de urină şi ureea sanguină), este absolut necesară încă o serie de analize (determinarea coeficientului de epuraţie ureică şi urografia), în special pentru intervenţiile pe aparatul urinar *(Burghele)*.

În principal, apariţia rinichiului de şoc postoperator are la origine :

- tulburările hidroionice şi acidobazice ;
- tulburările hemodinamice sistemice şi din microcirculaţie.

Tulburările hidroionice ce afectează funcţia renală sînt în special hiperhidratarea celulară, ca rezultat al hipotoniei osmotice plasmatice, şi dezechilibrul acidobazic.

Tulburările de hemodinamică se datorează hipovolemiei prelungite cu valori ale *PA* sub 70 mm Hg.

În faza hiperergică — cu *PA* cvasinormală, dar cu microcirculaţia în vasoconstricţie — şocul produce la nivelul glomerulului o importantă reducere de filtrat glomerular. Administrarea unor droguri α-stimulante are acelaşi rezultat nefast. Totodată, introducerea intravenoasă de soluţii clorurate hipertone în cantităţi exagerate eliberează, prin proteoliză, nefrotoxine tisulare.

În prevenirea apariţiei rinichiului de şoc postoperator este esenţială susţinerea permanentă a hemodinamicii sistemice şi a perfuziei microcirculaţiei. Bilanţul hidric corect, uşor pozitiv — menţinut cu soluţii glucosaline care să neutralizeze sindromul aldosteronic postoperator — poate preveni de multe ori apariţia insuficienţei renale acute. Se recomandă antalgice suficiente, pentru a nu permite o reacţie catecolaminică.

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea frecventă a parametrilor echilibrului acidobazic (mai ales în situaţia cînd survin pierderi extrarenale) şi corijarea acidozei metabolice sînt utile ; de asemenea, este recomandată administrarea de hormoni anabolizanţi, în scopul scurtării fazei catabolice.

Dacă diureza scade la valori de 500 ml/24 ore (în condiţiile unui bilanţ hidric, ionic şi acidobazic urmărit corect) se poate face diureza osmotică cu soluţii glucozate hipertone (10-20%) sau de manitol (20%), administrate rapid (pentru a nu se produce fenomenul de *rebound*). În ultimă instanţă se apelează la epurarea extrarenală.

Rinichiul de şoc în arsuri. În arsurile grave, proteoliza tisulară intensă, eliberarea de produşi proteici toxici, hiperkaliemia şi hipovolemia sînt factorii care contribuie — fie singular, fie asociaţi — la instalarea rinichiului de şoc.

Leziunile precoce se produc în primele 72 ore şi constau în degenerescenţe tubulare, necroză corticală bilaterală, cilindri hemoglobinici tubulari. Ca leziuni tardive se descriu nefrita acută interstiţială, abcesele şi hiperplazia endoteliilor glomerulare. Nefrita interstiţială acută nu apare înainte de ziua a 4-a şi este întotdeauna condiţionată de infecţiile secundare. Unii autori au constatat la arşi o creştere însemnată a azotului neproteic şi a polipeptidelor în sînge, atribuindu-le acestora o valoare prognostică [6]. Astfel, se afirmă că dacă azotul neproteic depăşeşte 100 mg/100 ml plasmă prognosticul arsului este infaust [16].

Pe animale de experienţă s-a constatat că injectarea de ser provenit de la un ars produce intoxicarea animalului ; s-a tras imediat concluzia că starea toxică a arşilor s-ar datora efectului proteinelor provenite din zona supusă arsurii (hematină acidă, methemoglobină etc.) [15].

Măsurarea activităţii unor enzime tisulare (*LDH*, transaminaze, aldolază, fosfatază alcalină), a surprins atingerea unor niveluri patologice (fosfataza alcalină are valorile cele mai ridicate). Spre deosebire de şocul hemoragic, în care fosfataza alcalină scade mai repede, în şocul generat de arsuri fosfataza alcalină scade mai încet, valorile crescute menţinîndu-se o perioadă mai îndelungată. În arsuri organitele intracelulare ale tubilor urinari sînt mai puternic afectate.

La bolnavii arşi prevenirea apariţiei rinichiului de şoc trebuie să constituie unul din obiectivele principale ale terapiei intensive. Combaterea durerii, oxigenoterapia, administrarea raţională de fluide şi de proteine, antibioterapia, diureza osmotică, decaparea precoce sînt măsuri de susţinere a organismului aflat în şoc în urma arsurilor, dar şi măsuri de prevenire a instalării rinichiului de şoc.

Rinichiul de şoc şi anestezia. Sensibilitatea bolnavilor cu rinichi de şoc la o serie de droguri este cunoscută. Pentru intervenţii de urgenţă, anestezia bolnavilor cu *IRA* impune o serie de riscuri care ţin de constituţia bolnavului, precum şi de natura şi modul de administrare a drogurilor. Bolnavii cu rinichi de şoc au o mare labilitate hemodinamică, datorită cantităţilor mari de azot neproteic, care potenţializează drogurile anestezice.

Drogurile trebuie selectate pentru a nu le folosi decît pe acelea care

Scanned with OKEN Scanner

nu au acţiune intens depresoare miocardică şi nu se elimină în exclusivitate pe calea rinichiului. Substanţele anestezice susceptibile a fi folosite intravenos, în special cele depresoare miocardice, trebuie administrate foarte lent, pentru a nu antrena stopul cardiac.

Dintre *anestezicele inhalatorii* sînt *proscrise:* eterul, datorită faptului că produce descărcare de catecolamine; *ciclopropanul*, pentru că provoacă vasoconstricţia vaselor renale, precum şi pentru posibilitatea de apariţie a stopului cardiac (teren uremic); *Penthranul* favorizează şi el acidoza metabolică şi tulburarea mecanismului coagulolitic, care intervin în procesele de coagulare; *Halothanul* este controversat; la hipovolemici poate provoca prăbuşirea *PA*, iar după unii autori *(Miller)* ar reduce filtratul glomerular; totuşi, în concentraţii slabe (0,5-0,7%) poate fi administrat în condiţiile *IRA*.

Dintre drogurile cu administrare intravenoasă o atenţie deosebită trebuie dată *Pentotalului*, care deprimă funcţiile renală şi miocardică, putînd induce stop cardiac la hipovolemicii uremici. Sensibilitatea deosebită ţine de: hipoproteinemie (creşte fracţiunea dizolvată a Pentotalului), acidoză, sporirea azotului neproteic şi scăderea rezervelor grăsoase. *Hidroxidiona* şi *Propanididul* sînt hidrolizate în organism, metaboliţii lor inactivi eliminîndu-se renal.

Dintre miorezolutive, curarele competitive sînt excretate renal. *Tubarina* se găseşte în proporţie de 75% în urină, iar în lipsa excreţiei renale se produce o redistribuţie în apa totală, fiind în ultimă instanţă metabolizată în ficat. *Gallamina* este excretată şi ea integral pe cale renală. Curarele depolarizante (succinilcolina) sînt ideale în *IRA*, fiind complet metabolizate în organism.

Printre *analgetice*, *Fentanylul* are efectele antidiuretice cele mai puţin marcante. *Morfina* diminuează diureza, prin eliberare de *ADH*, şi creşte reabsorbţia tubulară. *Petidina* este rapid detoxificată de ficat, dar provoacă sîngerare peroperatorie, prin paralizie vasomotorie, datorită eliberării de histamină.

Dintre *vagolitice*, *scopolamina* este preferată *atropinei*, deoarece se metabolizează total în organism.

Neurolepticele sînt degradate în organism; cel mai bine suportat este *dihidrobenzperidolul*.

Diureza osmotică. Se ştie că supraîncărcarea osmotică a urinei primitive cu glucoză împiedică reabsorbţia tubulară a apei [14]. În diureza osmotică, pe măsură ce încărcarea osmotică a filtratului creşte, concentraţia urinei scade.

Soluţiile hipertone de glucoză (10-20%) şi de manitol (20-25%) administrate rapid pot produce o diureză osmotică eficace, dar pot deshidrata tubulociţii şi interstiţiul renal. Administrarea prea lentă a aceloraşi soluţii poate în schimb să conducă la hiperhidratarea interstiţiului renal [11, 12].

În cîteva cazuri clinice s-a raportat nocivitatea administrării repetate a Dextranului-40, *IRA* instalîndu-se în medie în a 4-a zi. Dializa peritoneală timp de 6 zile rezolvă întotdeauna favorabil acest tip de *IRA*. Biopsia renală evidenţiază exclusiv leziuni tubulare, celulele acestora fiind sediul unei monstruoase intumescenţe tulburi [5, 11, 12]. Mecanismul *IRA* ar putea fi anafi-

Scanned with OKEN Scanner

lactic sau numai osmotic. Microscopul electronic a depistat lizozomi giganți și vacuole digestive în tubulociți, atît după administrarea Dextranului-40, cît și după glucoza hipertonă, dextroză sau manitol. Toate aceste substanțe pot pătrunde în tubulocit prin pinocitoză [5, 14] și conduc la leziunile histologice denumite prin termenul de *nefroză osmotică*.

Pare stabilit în prezent că administrarea repetată sau/și supradozată de Dextran-40 crește viscozitatea urinară, scade fluxul intratubular și deshidratează tubulociții, fără a provoca însă leziuni ireversibile. Totuși — mai ales cînd se asociază și motivele unei hipoperfuzii renale, ca în șoc — trebuie obligatoriu urmărit debitul urinar, în special cînd se administrează Dextranul-40. Dacă debitul urinar are tendința să scadă se administrează imediat soluții de cristaloizi și natriuretice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BALȘ, G. M., CĂRUNTU, FL. DUMINICĂ, A., ȘTEFĂNESCU, O., EMIL, T., *Tratamentul imediat al infecțiilor urinare într-o secție de boli infecțioase*, Chirurgia, 1970, *19*, (2), 397—402.
2. BELL, G., *The Effect of Noradrenaline and Phenoxybenzamine on the Renal Response to Haemorrhage*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *130*, (5), 813—820.
3. BURGHELE, TH., RUGENDORFF, E. W., *Le rein des états de choc*, Masson, Paris, 1966.
4. CRYSTAL, R. G., *Effects of Nephrectomy and Uretral Occlusion on Extracellular Fluid Measurements during Shock*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *131*, (6), 1109—1114.
5. DIOMI, P., MATHESON, N. A., NORMAN, J. N., SHEARED, J. R., *The Renal Response to Dextran-40 in Dogs with Renal Artery Constriction*, Surg., 1971, *69*, (2), 256—262.
6. EKLUNG, J., *Studies on Renal Function in Burns: II. Early Signs of Impaired Renal Function in Lethal Burns*, Acta Chir. Scand., 1970, *136*, (8), 735—740.
7. FREIRE, E. C. S., GABRIEL, R., D'ALMEIDA, E., *Traumatismos do aparelho urinario*, Folha Med., 1970, *60*, (1), 1—35.
8. GILLENWATER, J. J., WESTERVELT, F. B. Jr., *Current Concepts in Pathogenesis and Management of Acute Renal Failure*, J. Urol., 1969, *101*, (4), 433—437.
9. GUERRIERO, W. G., CARLTON, C. E. Jr., SCOTT, R. Jr., BEALL, A. C. Jr., *Renal Pedicle Injuries*, J. Trauma, 1971, *11*, (1), 53—62.
10. HINSHAW, B., *Autoregulation in Normal and Pathological States Including Shock and Ischemia*, Circ. Res., 1971, *28*, (1), 46—50.
11. MAILLOUX, L., SWARTZ, C. D., CAPIZZI, R., KIN, K. E., ONESTI, G. L., RAMIREZ, O., BREST, A. N., *Acute Renal Failure after Administration of Low Molecular Weight Dextran*, New Engl. J. Med., 1967, *277*, (6), 1113—1122.
12. POWERS, R. S., *Relation of Acute Tubular Necrosis to Shock and the Effect of Mannitol*, Amer. J. Surg., 1965, *110*, (3), 330—332.
13. POWERS, S. R. Jr., *The Maintenance of Renal Function Following Massive Trauma*, J. Trauma, 1970, *10*, (4), 554—564.
14. ROHM, G. F., RETIEF, C. P., JOHNSTON, G. S., van ZYL, J. A., van ZYL, J. J. W., De KIERK, J. N., MURPHY, G. P., *Renal and Systemic Circulatory and Metabolic Alterations after Intravenous Glucose Loads in Baboons*, J. Urol., 1969, *101*, (4), 460—464.
15. STONE, A. M., STAHL, W. M., *Renal Effects of Haemorrhage in Normal Man*, Ann. Surg., 1970, *172*, (5), 825—836.
16. * * * *Studies on Renal Function in Burns. III. Hyperosmolal States in Burned Patients Related to Renal Osmolal Regulation*, Acta Chir. Scand., 1970, *136*, (8), 741—751.

Scanned with OKEN Scanner

10.4 PLĂMÎNUL DE ŞOC

Printre organele vitale a căror suferinţă s-a dovedit a avea rol decisiv în evoluţia şocului, plămînul a atras ceva mai tîrziu atenţia cercetătorilor ; cei dintîi care i-au bănuit importanţa în mecanismele şocului au fost — ca aproape întotdeauna — clinicienii şi anatomopatologii.

Cahill a atras printre primii atenţia asupra scăderii complianţei şi creşterii rezistanţei pulmonare în şocul bacterian [14, 15].

Desigur că în prezent se ştie mai mult despre tratamentul traumatismelor toracopulmonare directe, deşi unele statistici arată că încă în peste 1/3 din cazuri diagnosticul se pune greşit sau se întîrzie peste 48 ore, iar intervenţiile terapeutice sînt insuficiente [8, 30].

A devenit binecunoscut faptul că un singur plămîn lezat direct se însoţeşte şi în plămînul controlateral de edem şi hemoragii şi mai ales de şunturi atelectatice şi de scăderea $P\ O_2$ *(Berman, Buckberg, Moseley).*

Dar importanţa pe care a cîştigat-o astăzi *plămînul de şoc* se datorează leziunilor ce apar *în şocuri ale căror tulburări primare nu privesc plămînul în mod direct* [2, 29, 33, 34, 37]. Sînt nenumărate loturile clinice de bolnavi şocaţi (sau aşa-zişii *bolnavi critici* cu şoc hemoragic, arsuri, infecţii, embolii, operaţii majore etc.) care prezintă triada :

(i) oxigenare insuficientă a fluidului sanguin *(efect de şunt dreapta-stînga)* ;

(ii) creşterea rezistanţei pulmonare *(baraj pulmonar)* ;

(iii) edem interstiţial pulmonar *(plămîn umed) (Blaisdell, Lichtmann, McLaughlin).*

Se pare că scăderea *VSCE* şi tulburările reologice din timpul stării de şoc se reflectă întotdeauna foarte drastic în spaţiul pulmonar, declanşînd o suferinţă progresivă care conduce la insuficienţă respiratorie şi la moarte [18, 29, 50].

Se consideră că plămînul este organul-ţintă, în special al şocului anafilactic, deoarece el are un rol important în activarea fibrinolizei şi răspunde electiv la sursa de histamină extrapulmonară [6] (vezi 12.5).

Trebuie totuşi amintit că mai sînt încă autori care pun şi în prezent sub semnul întrebării vulnerabilitatea pulmonară, cel puţin pentru primate [11].

Pare stabilit însă pentru marea majoritate a clinicienilor că o treime dintre şocaţii de orice tip pot prezenta, în prim plan, tabloul — de mare virulenţă şi rapid progresiv spre moarte — al *plămînului de şoc* [9, 13, 27, 57, 59].

Sensibilitatea plămînului în şoc se datorează următoarelor evenimente patologice :

- apariţiei unui episod *CID* în microcirculaţia pulmonară ;
- tromboemboliei plachetare şi lipidice ;
- disfuncţiei surfactantului ;
- acumulării de cristaloizi în spaţiul interstiţial al plămînului — „plămînul umed" (fig. 10.3).

Efectele acestor perturbaţii sînt :

(i) decalajul perfuzie-ventilaţie cu efect de şunt dreapta-stînga ;

(ii) complianţa pulmonară scăzută ;

(iii) scăderea $P_a O_2$ şi creşterea $P_a CO_2$;

(iv) rezistanţa pulmonară crescută ;

Scanned with OKEN Scanner

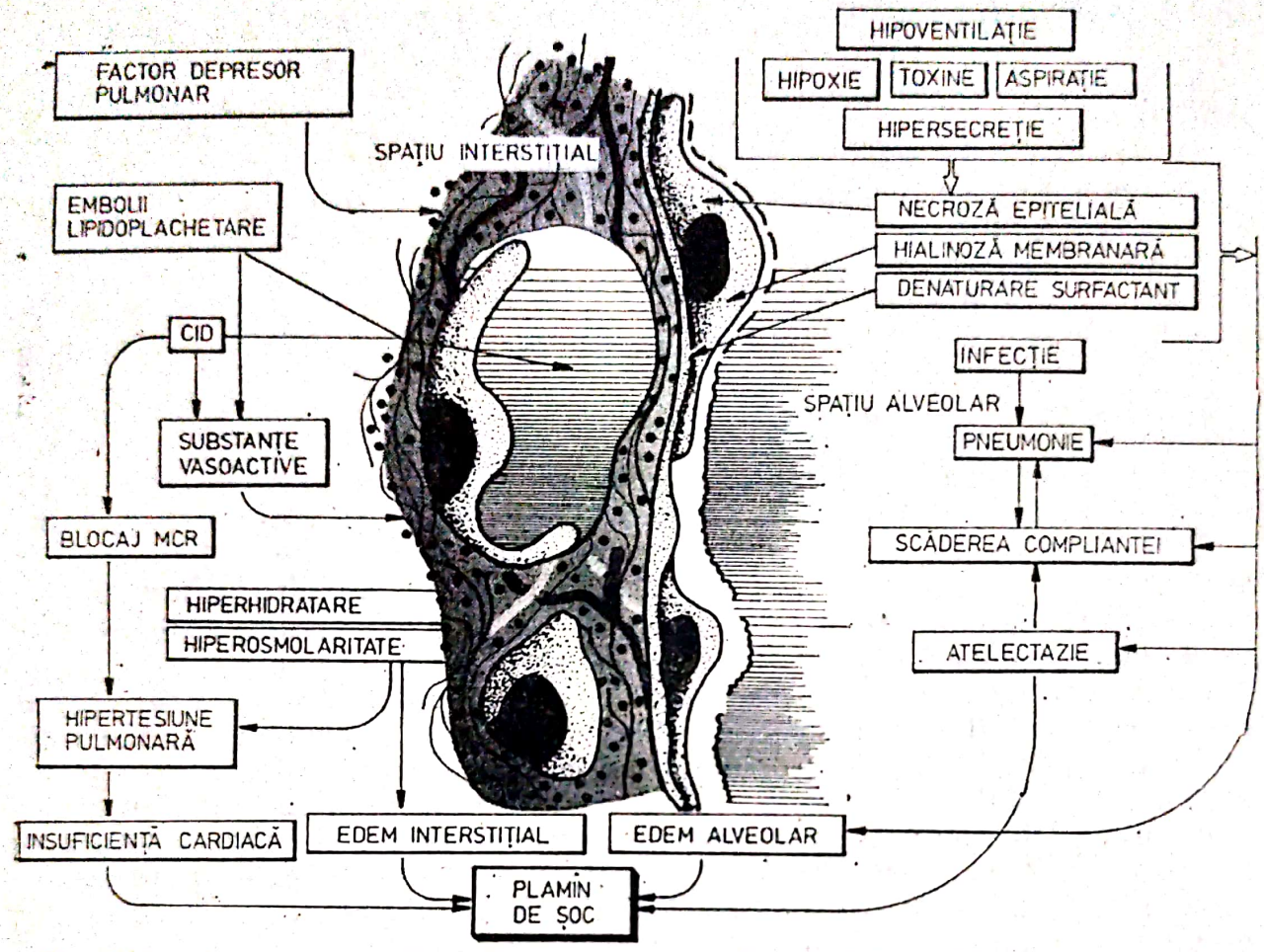


Fig. 10.3. Complexitatea factorilor care provoacă suferinţa „plămînului de şoc".

(v) apariţia zonelor de atelectazie congestivă, hemoragii interstiţiale şi intraalveolare ;

(vi) hipertensiunea pulmonară însoţită de insuficienţă cardiacă dreaptă şi de creşterea *PVC* [3, 18, 30].

Apariţia CID la plămîn determină :

• obstrucţie în microcirculaţia pulmonară, ceea ce are ca efect suntarea hematozei, precum şi apariţia de hemoragii interstiţiale şi alveolare urmate de atelectazie : în acelaşi timp se produce şi o *hialinoză* a membranelor bazale cu scăderea complianţei ;

• eliberarea de substanţe vasoactive tisulare (histamină, serotonină, bradikinină etc.), care produc edemul interstiţial congestiv. S-ar elibera şi prostaglandina E_2 pulmonară, care ar acţiona ca şi histamina, dînd spasm bronhiolar şi atelectazie alveolară [7, 32]. La 4 ore de la provocarea şocului experimental s-au găsit depozite de fibrină în microcirculaţia pulmonară şi în alveolă ; pereţii alveolari au fost lezaţi probabil şi prin *AGL* în exces [26].

Emboliile plachetolipidice au o dinamică particulară (vezi 7.4) şi următoarele surse :

(i) globulele lipidice *imediate* provin direct de la traumatismele osteoarticulare ;

(ii) globulele lipidice *tardive* corespund creşterii plasmatice a lipidelor totale (trigliceride) [26]. Trioleina marcată este preferenţial metabolizată în plămîn [58], deci ar exista un tropism pentru lipide al filtrului pulmonar ;

(iii) microtrombuşii plachetari care trec de 7-10 μ sînt reţinuţi de plasa filtrului pulmonar [5] ; de obicei aceştia abundă la 3 zile de la debutul şocului [21] ;

(iv) impurităţile soluţiilor administrate (în special sîngele) sînt oprite de filtrul pulmonar *(Allison, Wilson).*

Pe lîngă aceste microembolii ale reţelei microcirculaţiei pulmonare trebuie amintită şi drama *emboliei pulmonare acute majore.* Incidenţa emboliei pulmonare se stabileşte cu dificultate, datorită evoluţiei sale rapide, care adesea nu permite diagnosticul clinic. Incidenţa necroptică este însă impresionantă : 10% dintre cauzele de deces (iar pe secţiuni seriate, unele statistici dau cifre de 11%. 52% şi chiar 64%) [1]. Intervalul de evoluţie clinică a emboliei pulmonare este destul de imprevizibil : din 100 de cazuri, 41 au murit după 10 minute, 3 după 15 minute, 22 după două ore, iar 34 după două săptămîni [39]. Semnele clinice caracteristice sînt : hipotensiune brutală, puls rapid şi slab, tegumente reci, *PVC* mult crescută, turgescenţa jugularelor, ritm de galop pe aria cardiacă dreaptă. Radiografia pulmonară, *ECG* şi eventual arteriografia, termografia şi ecograma sînt utile, dar nu indispensabile. În tratament pot folosi numai fibrinoliticele, deoarece anticoagulantele sînt inoperante (ele sînt indicate numai profilactic) [47].

Indicaţiile chirurgicale în embolia pulmonară majoră sînt :

(i) un episod de stop cardiac ;

(ii) presiunea arterială *fixată* sub 100-80 mm Hg ;

(iii) tahipnee asociată cu desaturarea arterială accentuată a oxigenului (marchează gravitatea dezechilibrului ventilaţie-perfuzie) ;

(iv) repetarea emboliei.

Ligaturile, plicaturile şi obstrucţiile parţiale de cavă inferioară nu au dat rezultate ; numai embolectomia clasică (operaţia *Trendelenburg)* rezolvă aproape 50% dintre cazurile operate [61].

Denaturarea surfactantului. Factorul tensioactiv care dă pelicula endoalveolară acelulară (fiecare alveolă fiind asemuită cu o sferulă de 100 μ) este un complex de proteine, carbohidraţi şi fosfolipide (cuprinzînd dipalmitoillecitină, sfingomielină, fosfatidildimetiletanolamină etc.) [48].

Recent, în plasma recoltată din lichidul de *pooling* splanhnic de la un animal şocat a fost găsit un *factor depresiv pentru surfactant* [28]. Într-adevăr, se pare că în stările de şoc producţia şi calitatea surfactantului diminuă, scăzînd ventilaţia alveolară (vezi 11.2.2).

Plămînul umed. Creşterea greutăţii plămînului de şoc e un fapt comun observat la necropsie, ca şi pentru ficat. S-ar părea că plămînul e organ-ţintă pentru acumularea de fluide, deşi spaţiul său interstiţial este foarte redus [31]. Normal, ionul de sodiu nu străbate membrana capilarului pulmonar ; în şoc însă ionul de sodiu se acumulează în interstiţiu, crescînd presiunea osmotică a acestuia. Fie că trece odată cu eritrocitul sau cu trombocitul, fie că trece singur prin peretele capilar sau/şi

Scanned with OKEN Scanner

alveolar, care au membranele bazale discontinue lezate (aşa cum se vede în şoc la microscopul electronic) ionul de sodiu va acumula osmotic în interstiţiu şi o cantitate proporţională de fluide. Izogravimetric, s-a determinat că permeabilitatea capilară în plămîn este mărită de peste două ori, ceea ce ar explica în şoc acumularea de fluid în interstiţiul pulmonar [43]. Dealtfel, încă din 1958, *Von Oettingen* a comunicat o listă de 59 de substanţe chimice ce pot da stări de şoc afectînd direct permeabilitatea endoteliului alveolar şi capilar [46].

Sînt autori care consideră în mod exagerat drept cauză esenţială a acumulării interstiţiale de fluid lichidele perfuzate în exces [11, 39, 42, 44, 55]. Creşterea presiunii osmotice sanguine şi reducerea volemiei globale ar deveni astfel obiective terapeutice principale. În realitate, trebuie corectat *dezechilibrul ionic regional specific interstiţiului pulmonar, plămînul umed* netraducînd şi o obligatorie hiperhidratare globală (*Nash, Siegel, Weedn*).

Este de amintit şi efectul toxic direct al oxigenului, administrat peste un interval de timp critic, pe endoteliul alveolar şi chiar pe eritrocitele intracapilare, care ar fi lizate prin peroxidare. Acest efect toxic al oxigenului este însă negat de alţi autori [39, 62]. Lactatul de sodiu pare că oferă o reală protecţie alveolară faţă de toxicitatea oxigenului [4, 20]. Într-adevăr, administraţi singuri şi în cantităţi mari electroliţii, ca dealtfel şi coloizii în exces, pot influenţa negativ starea *plămînului umed* [36, 60]. În schimb asocierile de cristaloizi şi coloizi reuşesc echilibrarea interstiţiului pulmonar. Combinaţia cea mai utilă s-a dovedit a fi soluţia *Ringer*-lactat cu Dextran-40 [48, 60].

Investigaţia paraclinică a plămînului de şoc este dificilă şi pretenţioasă. De un real folos pot fi numai :

(i) arteriograma (poate surprinde atelectazia, emboliile etc) ;

(ii) termograma şi ultrasonoecograma ;

(iii) scintigrama cu ^{133}Xe sau ^{99}Tc (depistează sigur atelectazia) ;

(iv) determinarea presiunii gazelor alveolare (*Gump, Jones, Powers*).

Radiografia, bronhograma şi probele respiratorii nu aduc date suficiente. De curînd s-a comunicat că folosind ca trasor ^{133}Xe se poate determina, cu ajutorul unui calculator electronic, atît fluxul gazos, cît şi cel sanguin pulmonar, obţinîndu-se, foarte rapid şi fără pericol pentru cazurile cele mai grave, un aspect tridimensional al funcţiei pulmonare, care poate fi şi urmărită în dinamică [25]. După ce se înregistrează date privind mecanica respiratorie, schimburile gazoase şi raportul ventilaţie-perfuzie, cu ajutorul unui calculator electronic digital se calculează *indexul respirator* sau *funcţia globală reală a plămînului*, în raport de care se poate preciza gradul de suferinţă pulmonară, cît şi eficienţa tratamentului [49, 50].

Indexul respirator se calculează cu următoarea formulă, elaborată de *Siegel* şi *Farell* :

$$\frac{[(P_B - P_{H_2O}T)\, F_{IO_2} - P_aCO_2] - P_aO_2}{P_aO_2} = \frac{P(A_aDO_2)}{P_aO_2}$$

unde :

P_B este presiunea barometrică atmosferică ;

$P_{H_2O}T$ este presiunea alveolară a vaporilor de apă la temperatura pacientului (cca 47 mm Hg);

P_aCO_2 este presiunea parțială arterială a CO_2;

P_aO_2 este presiunea parțială arterială a O_2;

F_{IO_2} este fracțiunea concentrației de O_2 în aerul inspirat;

$P(A_aDO_2)$ este gradientul de oxigen alveolo-arterial.

Valorile normale ale indexului respirator sînt cuprinse între 0,10 și 0,37; valorile de peste 2,00 indică necesitatea intubației cu protezarea respirației. Valorile ce depășesc 6,00 se însoțesc de o mortalitate de peste 85—90% din cazuri [19].

Principii de tratament

(i) Primul obiectiv este obținerea libertății căilor aeriene (eventual cu bronhoscopul); se fac imediat culturi și antibiogramă.

(ii) Ventilație controlată, cu presiune intermitent pozitivă (traheostomie cînd $P_aO_2 = 60$ mm Hg).

(iii) Aportul de fluide se restrînge la strictul necesar și se dau antibiotice majore.

(iv) Se administrează vasodilatatoare ale sectorului microcirculației pulmonare (dibenzilină) [18, 23].

(v) În lichidele de perfuzie se calculează o proporție favorabilă de cristaloizi și coloizi; alcalinizarea este utilă [45].

(vi) Heparina, Dextranul-40 și cortizonul intră în lista terapeutică obligatorie a plămînului umed, ca și diureticele cu acțiune rapidă intravenoasă; soluția *Ringer*-lactat este de neînlocuit pentru reechilibrarea electrolitică a plămînului umed.

(vii) S-au preconizat chiar excizii precoce ale unui segment sau lob pulmonar (contuzionat sau atelectaziat ireversibil) [54].

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALLISON, P. R., *Pulmonary Embolism and Thrombophlebitis*, Brit. J. Surg., 1967, 5, Lister Centenary Number, 466—468.
2. ASHBAUGH, D. G., *Effect of Ventilatory Methods and Patterns on Physiologic Shunt*, Surg., 1970, *68*, (1), 99—104.
3. AYRES, S., M., MUELLER, H., GIANNELLI, Jr. S., *The Lung in Shock; Alveolar Capillary Gas Exchange in the Shock Syndrome*, Amer. J. Cardiol., 1970, 25, (6), 588—594.
4. BARBER, R. E., LEE, J., HAMILTON, W. K., *Oxygen Toxicity in Man. A prospective Study in Patients with Irreversible Brain Damage*, New Engl. J. Med., 1970, *283*, (27), 1478—1484.
5. BERMAN, I. R., SMULSON, M. E., PATTENGALE, R., SCHOENBACH, S. F., *Microembolisation pulmonaire après traumatisme des parties molles chez les primates*, Surg., 1970, *70*, (2), 246—253.
6. BERNAUER, W., HAHN, F., BECK, E., KURY, H., *The Role of Histamine and Catecholamines in Anaphylatoxin-Shock as Compared to the Anaphylactic Shock*, Naunyn-Schmied. Arch., 1970, *266*, (3), 208—222.
7. BERRY, E. M., EDMONDS, J. F., WYLLIE, J. H., *Release of Prostaglandyn E_2 and Unidentified Factors from Ventilated Lungs*, Brit. J. Surg., 1971, *58*, (3), 189—192.
8. BLAIR, E., TOPOZLU, C., DAVIS, J., H., *Delayed or Missed Diagnosis in Blunt Chest Trauma*, J. Trauma, 1971, *11*, (2), 129—145.
9. BLAISDELL, F. W., LIM, Jr. R. C., STALLONE, R. J., *The Mechanism of Pulmonary Damage Following Traumatic Shock*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *130*, (1), 15—22.
10. BROWN, P. P., McLURDY, J. E., ELKINS, R. C., GREENFIELD, J. L., *Effects of Albumin and Urea on Hydrostatic Edema in the Perfused Lung*, J. Surg. Res., 1973, *14*, (4), 359—366.

Scanned with OKEN Scanner

after Battle Injury, Surg., 1970, 67, (5), 765—772.
38. MOSELEY, R. V., VERNICK, J. J., DOTY, D. B., *Response to Blunt Chest Injury: A new Experimental Model*, J. Trauma, 1970, *10*, (8), 673—683.
39. MOSS, G. S., SIEGEL, D. C., COCHIN, A., FRESQUESZ, V., *Effects of saline and Colloid Solutions on Pulmonary Function in Haemorrhagic Shock*, Surg. Gynec. Obst., 1971, *133*, (1), 53—58.
40. MOSS, G. S., DAS GUPTA, T. K., NEWSON, B., NYHUS, L. M., *Effect of Haemorrhagic Shock on Pulmonary Interstitial Sodium Distribution in the Primate Lung*, Ann. Surg., 1973, *177*, (2), 211—221.
41. MOSS ,G. S., DAS GUPTA, T. K., NEWSON, B., NYHUS, L. M., *Effect of Salin Solution Resuscitation on Pulmonary Sodium and Water Distribution*, Surg. Gynecol. Obstet., 1973, *136*, (6), 934—940.
42. MORGAN, W. W., DeLEMOS, R., WOLFSDORF, H., NACHMAN, R., BLOCK, J., LEIBY, G., WILKINSON, H. A., ALLEN, T., AVERY, M., HALLER, J. A. Jr., *A Quantitative and Pathologic Assessment of Lung Injury from Oxygen, with and without Assisted Ventilation, and Air with Assisted Ventilation in Lambs*, Surg. Forum, 1968, *19*, (2), 265—272.
43. MOTSAY, G. J., ALHO, A. V., SCHULTUZ, L .S., *Pulmonary Capillary Permeability in the Post Traumatic Pulmonary Insufficiency Syndrome: Comparison of Isogravimetric Capillary Pressure*, Ann. Surg., 1971, *173*, (2), 244—248.
44. NEELY, W. A., ROBINSON, W. T., McMULLAN, M. H., *Postoperative Respiratory Insufficiency: Physiological Studies with Therapeutic Implication*, Ann. Surg., 1970, *171*, (5), 679—685.
45. O'DRISCOLL, M., *Postoperative Pulmonary Atelectasis and Collapse and its Prophylaxis with Intravenous Bicarbonate*, Brit. Med. J., 1970, *4*, (5276), 26—28.
46. OETTINGEN, von, W. F., *Poisoning: A Guide to Clinical Diagnosis and Treatment*, Saunders, Philadelphia, 1958.
47. PANETH, M., *The Treatment of Pulmonary Embolism*, Brit. J. Surg., 1967, *54*, Lister Centenary Number, 468—470.
48. PARIENTE, R., BROUET, G., *Le surfactan pulmonaire. Notions physiologiques et physiopathologiques actuelles*, Rev. Prat., 1968, *18*, (3), 325—332.
49. PETERS, R. M., HILBERMAN, M., *Respiratory Insufficiency; Diagnosis and Control of Therapy*, Surg., 1971, *70*, (2), 280—287.
50. POWERS, Jr. S. R., GUMP, F. E., BENDIXEN, H. H., *Trauma Workshop Report: The Lung*, J. Trauma, 1970, *10*, (11), 1047—1049.
51. RICCITELLI, M. L., *Pulmonary Embolism: Modern Concepts and Diagnostic Techniques*, J. Amer. Geriat. Soc., 1970, *18*, (9), 175—728.
52. ROCCHIO, M. A., DILOLA, V., RAUDALL, H .T., *Role of Electrolyte Solutions in Treatment of Haemorrhagic Shock*, Am. J. Surg., 1973, *125*, (4), 488—495.
53. ROSEN, A. J. *Shock Lung: Fact or Fancy?*, Surg. Clin. N. Amer., 1975, 55, (3), 613—620.
54. RUTHERFORD, R. B., VALENTA, J., *An Experimental Study of Traumatic Wet Lung*, J. Trauma, *11*, (2), 146—166.
55. SIEGEL, D. C., MOSS, G. S., COCHIN, A., DAS GUPTA, T. K., *Pulmonary Changes Following Treatment for Haemorrhagic Shock: Saline Versus Colloid Infusion*, Surg. Forum, 1970, *21*, (1), 17—19.
56. SILBERSCHMID, N., SZCZEPANSKI, K. P., LUND, C., *Normal Lung Function during Experimental Haemorrhagic Shock*, Eur. Surg. Res., 1973, 5, (suppl. 1), 1—2.
57. SKORNIK, A., DRESSLER, D. P., *Lung Bacterial Clearance in Burned Rat*, Ann. Surg., 1970, *172*, (5), 837—843.
58. VANDOR, E., ANDA, E., *Pulmonary Lipid Metabolism in Experimental Fat Embolism*, Med. Acad. Sc. Hung., 1970, 27, (2), 173—182.
59. WAHRENBROCK, E. A., CARRICO, C. J., AMUNDSEN, D. A., *Increased Atelactatic Pulmonary Shunt during Haemorrhagic Shock in Dogs*, J. Appl. Physiol., 1970, 29, (5), 615—621.
60. WEEDN, R. J., COOK, J. A., McELREATH, R. L., GREENFIELD, L. J., *Wet Lung Syndrome after Crystalloid and Colloid Volume Repletion*, Curr. Top. Surg. Res., 1970, (2), 335—350.
61. WILSON, J. E., PIERCE, A. K., JOHNSON, R. L. Jr., *Hypoxemia in Pulmonary Embolism, a Clinical Study*, J. Clin. Invest., 1971, *50*, (3), 481—491.
62. WRIGHT, F., STANLEY, L. K., *Oxygen Toxicity in Man. A Prospective Study in Patients after Open Heart Surgery*, New Engl. J. Med., 1970, *283*, (27), 1473—1478.

Scanned with OKEN Scanner

11
ELEMENTE DE TERAPEUTICĂ

„Cel mai bun tratament al şocului este profilaxia lui"

GEORGE, W., CRILE, 1918

11.1 Tratamentul leziunii şocogene
11.1.1 Noţiuni de organizare a transportului şi tratamentului
11.1.2 Rolul actului chirurgical
11.2 Tratamentul de extremă urgenţă
12.2.1 Resuscitarea cardiorespiratorie
11.2.2 Ventilaţia artificială şi oxigenoterapia
11.3 Substituenţii volemici
11.3.1 Sîngele
11.3.2 Substituenţii de plasmă
11.3.3 Soluţiile cristaloide
11.4 Medicaţia reodinamică
11.4.1 Medicaţia receptorilor α şi β
11.4.2 Cardiotonicele şi diureticele
11.4.3 Medicaţia echilibrului coagulolitic
11.5 Reechilibrarea celulară
11.5.1 Medicaţia metabolică
11.5.2 Corticoterapia

Bibliografie selectivă

11.1 TRATAMENTUL LEZIUNII ŞOCOGENE

În prezent bolnavii cu leziuni organice şi funcţionale grave care necesită o îngrijire specială în unităţile de terapie intensivă — fiind în pericol potenţial de exitus — se mai numesc şi *bolnavi critici*; aceşti bolnavi, aproape întotdeauna, din punct de vedere reodinamic şi mai ales metabolic sînt în *stare de şoc*. Principala sursă de astfel de bolnavi o constituie actuala „epidemie" de traumatisme, care face ca statisticile mondiale să releve că unul din opt paturi de spital este ocupat, în ultimii ani, de un traumatizat. Morbiditatea traumatismelor o întrece cu mult pe aceea a afecţiunilor cardiace şi este de patru ori mai mare decît frecvenţa cancerului. Pe lîngă traumatisme, o altă sursă de bolnavi critici o oferă coronaropatiile şi operaţiile supradozate, executate în special în lupta cu cancerul.

Indiferent de cauză, „starea critică" a bolnavului este o adevărată stare de şoc al cărei ajutor terapeutic trebuie să se adauge sinergic reacţiei endogene de luptă a orga-

nismului, să se opună dezechilibrelor survenite şi să compenseze insuficienţele instalate.

A trata un organism şocat înseamnă a-l ajuta să lupte, acolo şi atunci cînd luptă logic, şi a-l împiedica acolo şi atunci cînd luptă anarhic. Altfel spus, tratamentul şocatului este o corectare farmacoterapeutică exogenă asistată dinamic.

Totalitatea evenimentelor patologice care se desfăşoară într-un organism şocat nu reprezintă decît intricarea intimă şi oscilantă a tendinţelor lezionale cu cele reacţionale. Oricît de corect şi de adaptat la momentul evolutiv s-ar trata *reacţia postşocogenă*, insuccesul este sigur dacă s-a neglijat leziunea *iniţială* şi nu a fost rezolvată, de exemplu, o fistulă vasculară ulceroasă sau nu s-a drenat o colecţie purulentă. Deseori necropsiile descoperă, la bolnavii critici decedaţi prin şoc, embolii pulmonare, infarcte mezenterice, ileusuri biliare, pancreatite supurate, peritonite, hemoragii masive neexteriorizate etc. [32]. Intervenţia chirurgicală executată la timp este singurul gest terapeutic ce poate îndepărta adeseori cauza „ireversibilităţii" stărilor severe de şoc. Toată chirurgia de urgenţă nu este un scop în sine, ci o parte a resuscitării.

Pe de altă parte, nu trebuie uitat nici un moment că şocul nu înseamnă numai hemoragie sau septicitate; transfuzia, rezolvarea chirurgicală a leziunii şi antibioticele pot fi adesea ineficiente şi bolnavul este pierdut prin mari dezechilibre hidroionice, dacă acestea nu sînt prompt corectate. De aceea, pentru a executa logic şi util fiecare gest terapeutic destinat salvării vieţii bolnavului şocat este necesar să ne gîndim permanent dacă manevra noastră terapeutică este resimţită la nivel celular şi în ce grad îi este acesteia de real ajutor.

Eforturile depuse pentru a susţine ventilaţia şi fluidul circulant, cu pompa sa miocardică, urmăresc aprovizionarea celulară cu oxigen şi cu combustibil organic, precum şi spălarea periferiei de deşeurile acidotice; medicaţia receptorilor sectorului microcirculaţiei realizează îmbunătăţirea irigaţiei tisulare, iar dozele farmacologice de hormoni încearcă modelarea sistemului enzimatic şi membranar intracelular. Pe catenele enzimatice se inseră un spectru larg de droguri active, în prezent bine cunoscute, care reuşesc o adevărată „reanimare" a celulei şocate *(Pocidalo, Schumer, Şuteu)*.

În şoc, o bună parte din gesturile terapeutice sînt încercări de a corecta leziunile generate de agentul vulnerant iniţial sau/şi de evoluţia stării de şoc. Aici este inclusă întreaga traumatologie, cu aspectele sale anatomoclinice şi terapeutice, ca şi întreaga patologie chirurgicală şi medicală de urgenţă, ale cărei modalităţi lezionale se însoţesc de tabloul unei stări de şoc (vezi 11.1.2).

Tratarea elementelor lezionale generate de progresiunea şocului urmăreşte susţinerea sau chiar protezarea funcţiilor respiratorii, miocardice şi renale (vezi 11.2.1). Refacerea volumului fluidului intravascular (vezi 11.3) şi menţinerea integrităţii subsistemelor celulare (vezi 11.5) sînt de asemenea corecţii ale tendinţei lezionale a reacţiei şocogene.

Prin ce acte terapeutice este însă dirijată *reacţia hiperergică postşocogenă*, care, firesc, tinde şi ea spre salvarea propriului organism?

Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul este simplu: prin orice act care izbuteşte să se adapteze mai bine la un moment dat intereselor vitale ale întregului macrosistem. În general, sindromul reacţional al şocului este disarmonic şi, la primate, are numeroase şi periculoase imperfecţiuni. De aceea este folositoare blocarea excesivei alerte pe care lemniscurile şi calea reticulată o întreţin în spaţiul central neuroendocrin şi care provoacă un răspuns exagerat al acestor structuri. Totodată utilă se dovedeşte şi temperarea catecolaminelor revărsate, diminuînd în special α-excitaţia lor pe microcirculaţie şi β-excitaţia metabolică a acestora pe glicogenoliză şi glicoliză (vezi 11.5.1). Creşterea iniţială de glucocorticoizi poate fi însă accentuată cu doze exogene pentru a asigura mai bine protecţia celulară (vezi 11.5.2). Neuroplegicele şi substanţele reducătoare stopează şi ele exodurile electrolitice şi hipercatabolismul fermentativ.

Tratarea înţeleaptă a celor două fluxuri de fenomene contrarii poate echilibra aportul şi exportul celular. Uneori, cînd suferinţa celulară nu poate aştepta corecţia leziunii iniţiale, hipotermia controlată poate scădea pentru un interval de timp nevoile celulare şi producţia de protoni. Acest interval de timp trebuie folosit la maximum pentru repararea avariilor organismului şocat.

11.1.1 NOŢIUNI DE ORGANIZARE A TRANSPORTULUI ŞI A TRATAMENTULUI

În ultimii ani transportul rapid şi terapia intensivă au avut ca rezultat îngrijirea şi salvarea de la moarte a unui număr tot mai mare de „bolnavi critici". Prin noţiunea de *terapie intensivă* se înţelege totalitatea măsurilor legate de tratamentul răniţilor şi al bolnavilor în pericol de a-şi pierde viaţa. Această terapie include manevrele de resuscitare cardiorespiratorie, precum şi terapia medicamentoasă activă urmărită cu aparatură electronică în spaţii special amenajate în unităţile de terapie intensivă, care sînt în acelaşi timp şi unităţi de cercetare, modern dotate. În cadrul secţiilor de anestezie-reanimare din unităţile spitaliceşti mari există saloane de terapie intensivă a şocului, amenajate pentru *panreanimare* (deoarece nu poate fi omis faptul că un mare traumatizat are dezechilibre funcţionale ce necesită gesturi terapeutice simultane pe organe şi funcţii vitale variate).

În ultimele războaie a scăzut mult mortalitatea pe cîmpul de luptă datorită aplicării metodelor de resuscitare cardiorespiratorie şi a reechilibrării volemice cît mai precoce şi cît mai aproape de locul rănirii. Reanimarea pe timpul transportului a realizat *continuitatea tratamentului de la locul rănirii la spital*, practică ce s-a dovedit superioară vechilor metode de tratament *în cascadă* (la diferitele etape de evacuare). Împingerea mijlocului de evacuare aero (mai ales a helicopterului) cît mai aproape de locul rănirii a redus de 10-15 ori timpul minim în care rănitului critic i se aplică terapia intensivă necesară pentru a supravieţui *(Kennedy, Safar)*.

Viteza sporită cu care rănitul este evacuat la unităţile sanitare speciale a condus la apariţia unui nou tip de rănit: „rănitul de 1-2 ore". Este rănitul cu tensiunea zero, cu lactacidemie crescută şi cu *p*H-ul

variind de la acidoză severă la alcaloză severă. Timpul în care un rănit ajunge la spital a scăzut de la 16 ore, în războiul al 2-lea mondial, la 6 ore și chiar la 1-2 ore în ultimele conflicte. Numărul în creștere al leziunilor vasculare care ajung să fie rezolvate chirurgical este o dovadă suficientă a rapidității transportului modern. De asemenea, leziunile renale pot fi depistate și tratate la politraumatizați într-o proporție de 10% față de 0,14-4% în războiul al 2-lea mondial.

În condiții de pace „bolnavul critic" se întîlnește în mod obișnuit pe autostrăzi, căi oglomerate din orașe, în uzine și fabrici sau chiar în situații casnice. Coliziunile auto aduc o mare mortalitate, în special la traumatizații abdominali, care ocupă primul loc (60%) față de torace, cap și membre *(Chiricuță, Danicico)*.

Spitalul de urgență centralizat, cu *unități de terapie intensivă multidisciplinară*, este ideal pentru salvarea bolnavului critic, transportat în timp util la astfel de unități.

Statistici recente arată că dintre bolnavii critici cu stare de șoc internați în unitățile de terapie intensivă, 54,2% au necesitat traheostomii, iar 52,5% ventilație pulmonară artificială de peste 6 ore [69, 73, 123].

În prezent este bine stabilită necesitatea unui mijloc de transport adecvat și a unei *echipe de reanimare* care să înceapă tratamentul (substituienți volemici, combaterea acidozei și a durerii etc.) încă de la locul accidentului. O împărțire practică a situațiilor traumatice, cu aplicații în condiții de pace ca și în campanie, este aceea a lui *Shires*:

Categoria I cuprinde leziuni violente ale organelor vitale. Pacientul este introdus direct în sala de operație, unde se practică imediat laparotomie, toracotomie etc., combătîndu-se și primele semne ale șocului. Deșocarea se continuă postoperator.

Categoria a II-a cuprinde leziunile ce permit o intervenție după 1-2 ore, în care timp se poate recolta sînge și se pot face examene radiologice. Deșocarea se începe preoperator și se continuă intra și postoperator.

Categoria a III-a cuprinde toate leziunile ce nu obligă la gesturi chirurgicale imediate. În caz de apariție a stării de șoc se va aplica tratamentul corespunzător.

Tratamentul potențialilor șocați trebuie să debuteze la locul accidentului. Dacă este cazul, se tratează la început stopul respirator și cadiac, apoi se acționează pe trepiedul: repletie fluidică, combaterea durerii și prevenirea acidozei prin susținerea perfuziei microcirculației.

Fluidele, analgeticele, imobilizarea fracturilor etc. previn apariția șocului și fac ca evoluția ulterioară a rănitului să devină benignă. În acest context, reiese clar că primele gesturi terapeutice adresate răniților critici sînt de importanță capitală [142].

11.1.2 ROLUL ACTULUI CHIRURGICAL

Chirurgii au manifestat întotdeauna un deosebit interes față de șocul care însoțește frecvent **bolnavul chirurgical critic**, necesitînd reevaluarea cotidiană a unor complexe probleme clinice, fiziopatologice și terapeutice [13, 19, 41, 57, 99, 139, 143].

Momentul intervenţiei chirurgicale la un şocat a rămas aceeaşi veche controversă care, în practică, nu poate fi ocolită niciodată. Experienţa chirurgicală a ultimei decade a reuşit să aducă mai aproape startul actului chirurgical faţă de debutul stării patologice a şocului ; se foloseşte cu o mai mare frecvenţă expresia *intervenţie imediată* pentru o multitudine de „stări critice". Reanimarea va fi totdeauna ineficientă la un bolnav care pierde în continuare sînge în cavităţi viscerale sau/şi seroase sau al cărui focar de infecţie nu este rezolvat. Uneori evoluţia ulterioară a marelui traumatizat depinde nu numai de ore, dar şi de minute ; este vorba de situaţiile în care actul chirurgical face parte organică din complexul măsurilor de deşocare.

La fel de oportun este gestul chirurgical şi în evoluţia refractară la oricare alt tratament a unei stări de şoc ; în aceste cazuri se poate depista o leziune încă curabilă chirurgical, care se ascunde în abdomen sau în torace, ori este chiar surprinzător de superficială, dar ignorată.

Actul chirurgical apare astfel ca element de tratament etiologic al leziunii şocogene iniţiale şi apoi şi ca element de tratament patogenic al stopării evoluţiei ireversibile a stării de şoc [32, 127, 142].

Cîteva interpretări actuale ale problemelor chirurgicale care se pun la un bolnav şocat trebuie subliniate.

Coma traumatică domină adeseori tabloul clinic, asounzînd leziunile viscerale [39, 61]. Pe primul plan în tratamentul comei posttraumatice se situează reechilibrarea tulburărilor respiratorii. Se ştie că deseori nu este nici o relaţie între starea de conştienţă şi intensitatea leziunii cerebrale ; de un folos real sînt semnele clinice pupilare, hemipareza, incontinenţele, temperatura etc. Ecoencefalografia poate fi utilă şi intervenţia chirurgicală va fi imediată la cei cu fracturi înfundate ale oaselor craniului. Vor fi combătute edemul cerebral şi agitaţia. Examenul comatosului trebuie să respecte o schemă completă şi să permită un bilanţ real al tuturor leziunilor.

Pentru traumatismele toracice rămîn valabile cele 3 mari imperative:

(i) refacerea permeabilităţii arborelui traheobronşic ;

(ii) restabilirea integrităţii anatomice şi funcţionale a peretelui toracic ;

(iii) conservarea funcţionalităţii vidului pleural.

Pentru hemostază şi aerostază, toracotomia ca şi osteosinteza voletului vor fi executate cît mai rapid [38, 82].

Creşterea brutală a presiunii intraabdominale sau/şi intratoracice conduce deseori la rupturi ale organelor cavitare [106]. De cea mai mare utilitate practică se dovedeşte a fi şi astăzi *puncţia abdominală,* indicată în special la abdomenul acut chirurgical cu date incerte. Puncţia abdominală — cu repetarea ei în caz de dubiu — conduce la obţinerea diagnosticului în 75-85% din cazuri. Cu această modalitate simplă se poate rezolva una dintre cele mai spinoase probleme dintotdeauna ale clinicii : diagnosticul hemoragiei intraperitoneale [134].

Experienţa actuală indică pentru perforaţiile traumatice ale colonului să se practice rezecţia în primul timp operator, îndepărtînd mai sigur astfel pericolul infecţiei postoperatorii [153].

Scanned with OKEN Scanner

Hemoragia digestivă mare *(Ht* sub 30% și *PA* sub 70 mm Hg, după *Edelman)* impune intervenția chirurgicală cu sau fără examen radiologic concludent. Cînd metodele convenționale de diagnostic nu se dovedesc suficiente, în fața unei hemoragii gastrice masive se indică în prezent angiografia selectivă (celiacă sau mezenterică superioară), care stabilește diagnosticul topografic în 50-60% din cazuri (cu condiția ca debitul fistulei să fie peste 0,5-0,6 ml/minut) [24, 119].

Oricît de gravă ar fi starea bolnavului, hemoragia digestivă incoercibilă impune intervenția chirurgicală, care se va limita adeseori la sutura *in situ* a fistulei vasculare ulceroase, piloroplastie și vagotomie. Dacă starea bolnavului permite, intră în discuție rezecția gastrică (vezi 10.1.1).

Dacă se depistează o sîngerare prin varice esofagiene, chirurgul se poate limita la operații simple de hemostază locală sau poate executa de la început și operații derivate tronculare sau radiculare-radiculare [109].

Chirurgia vasculară a schimbat prognosticul leziunilor arteriale [9, 10, 40, 45, 148]. În prezent se intervine cu succes în obstrucții carotidiene, în rupturile arterei axilare consecutive luxației scapulohumerale, în tromboza traumatică a arterei poplitee, în infarctele de mezenter și în leziunile vasculare ce însoțesc frecvent fracturile osoase și atriții musculare (fig. 11.1). Este întotdeauna dificilă, și necesită arteriografie, diferențierea între ruptura intimei cu tromboză și spasmul arterial. Contracturile musculare ischemice sînt mari urgențe de explorare vasculară. Evaluarea circulației colaterale se poate face pletismografic și ultrasonografic; pe o statistică de 1 100 leziuni vasculare tronculare se subliniază importanța deosebită a colateralelor și a maselor musculare în supleerea căii arteriale principale [80].

Dacă *DeBakey* și *Simeone* au raportat în 1946 că din 2 471 traumatisme vasculare în al 2-lea război mondial au găsit doar 3 rupturi de aortă, rapiditatea transportului a permis lui *Billy* să comunice o statistică de 138 rupturi de aortă (86% erau localizări toracice) în Vietnam, dintre care a reușit să sutureze 39 cu 27 de succese [14].

Progresele tehnice ale circulației extracorporeale și ale conservării blocului cardiopulmonar au condus

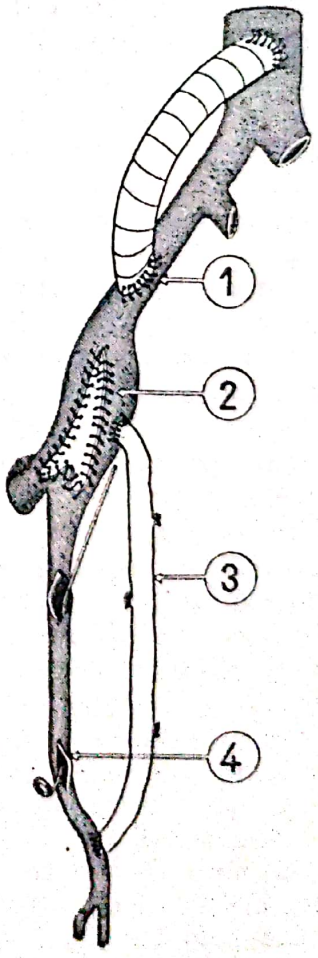


Fig. 11.1. Modalități practice de rezolvare a unei leziuni vasculare: 1 — bypass sintetic; 2 — patch venos; 3 — autogrefon venos; 4 — tromboendarteriectomie.

la creşterea „incisivităţii chirurgicale", care rezolvă cu succes în prezent nu numai plăgile şi contuziile cardiace, dar şi necroza miocardică după ocluzia acută coronariană [34, 144]. Chirurgia precoce (sub două săptămîni) a infarctului de miocard a condus la rezolvări favorabile în 80% din cazuri şi a redus mortalitatea şocului cardiogen sub 60% ; indicaţiile intervenţiei chirurgicale de urgenţă sînt rupturile de sept sau de pilieri şi insuficienţa ventriculară stîngă severă cu stare de şoc cardiogen rezistent la tratament. Se practică revascularizarea prin *bypass* aortocoronarian cu autogrefon de safenă internă, cu sau fără infarctectomie (vezi 12.6).

Actul chirurgical nu este o manoperă benignă pentru un bolnav în stare de şoc ; trauma operatorie trebuie să fie astfel executată încît beneficiile ei să-i depăşească riscurile (vezi 12.2.3). Nu trebuie uitat mai ales preţul pierderilor intraoperatorii de sînge, ca şi importanţa duratei actului operator [72].

Este important de reţinut şi faptul că un politraumatizat, operat sau nu, este expus unor complicaţii precoce severe [25, 134], care trebuie rapid recunoscute şi rezolvate :

- detaşarea unei escare de pe o ansă intestinală contuzionată sau de pe un vas lezat (aceste evenimente echivalează cu desunirea unor suturi intestinale sau vasculare) ;
- ruptura în doi timpi a splinei, ficatului, rinichiului etc. ;
- încarcerarea unei hernii diafragmatice sau strangularea unei anse prin breşa unui mezou ;
- ulcerul prin *stress* cu variantele sale deosebite la arşi *(Curling)* şi la traumatizaţii craniocerebrali *(Cushing)* ;
- insuficienţa renală acută cu prognosticul său sever ;
- pancreatita acută sau evoluţia unei supuraţii pancreatice cu constituirea rapidă a unui fals chist pancreatic ;
- accidentele tromboembolice ce alternează cu cele fibrinolitice ;

— infecţia cu rădăcinile sale multiple într-un abces subfrenic sau într-un hematom infectat etc. ;

- necroza tardivă de ansă cu mezenterul lezat ;
- reapariţia unei hemoragii digestive la un bolnav operat trădează de obicei un ulcer ignorat pe duodenul postbulbar, iar febra prelungită poate însemna un drenaj insuficient sau adeseori dictează întreruperea curajoasă a antibioticelor.

Oricît s-ar continua această enumerare nu se va reuşi includerea tuturor modalităţilor pe care le împrumută în clinică evoluţia unui organism şocat.

In evaluarea gravităţii stării de şoc următoarele 9 valori critice trebuie luate în considerare :

PA — 130/80 mm Hg ;
Alură ventriculară — 80/minut ;
PVC — 12-15 cm H_2O ;
Index cardiac — 3,2 l/min/m^2 ;
PO_2 arterial — 100 mm Hg ;
PCO_2 arterial — 40 mm Hg ;
Lactat arterial — 12 mg% ;
*p*H — 7,4 ;
Flux urinar — 50 ml/h.

11.2 TRATAMENTUL DE EXTREMĂ URGENŢĂ

Instituirea respiraţiei şi circulaţiei artificiale în limita timpului util (3-5 minute), înaintea instalării morţii biologice, este condiţia supravieţuirii bolnavului critic care a

făcut un stop cardiorespirator (vezi 4.5). La un bolnav cu rezerve biologice, conservate cel puţin parţial, resuscitarea cardiorespiratorie este impusă de apariţia stopului cardiorespirator ; ea nu se efectuează în cazul stopului apărut într-o stare terminală, ca rezultat al unei come metabolice sau al unei insuficienţe cardiace ireductibile.

Recuperarea bolnavilor care fac stop cardiac accidental pe masa de operaţie este de peste 90%, în timp ce în afara sălii de operaţie mortalitatea prin stop cardiac este de circa 90% [60, 67, 151].

În timpul minim avut la dispoziţie se stabileşte în primul rînd diagnosticul propriu-zis de stop cardiorespirator, pe baza absenţei pulsaţiei, a midriazei fixe, precum şi a cianozei. Apoi se pune diagnosticul etiologic al stopului : *terminal* sau *accidental*. După *Safar*, stopul cardiac accidental este definit ca „tabloul clinic al opririi circulaţiei la un bolnav a cărui moarte nu trebuie să se producă în acel moment". Cu ajutorul *ECG* se poate stabili modalitatea de oprire a cordului. Din punct de vedere electrocardiografic se pot întîlni trei varietăţi:

(i) stopul cardiac propriu-zis (nu există nici un fel de activitate electrică) ;

(ii) fibrilaţia ventriculară ;

(iii) cordul ineficace, ale cărui contracţii nu sînt în măsură să expulzeze sîngele în vasele mari.

11.2.1 RESUSCITAREA CARDIORESPIRATORIE

Respiraţia şi circulaţia artificială trebuie instituite simultan, pentru a vehicula sîngele oxigenat la nivelul celulei nervoase pînă în momentul apariţiei spontane a celor două funcţii vitale. Înainte de a începe resuscitarea respiraţiei şi circulaţiei, bolnavul trebuie aşezat pe un plan dur, cu membrele inferioare ridicate.

Pentru ca respiraţia artificială să fie eficientă trebuie iniţial asigurată libertatea căilor aeriene superioare prin :

(i) hiperextensia dorsală a capului ;

(ii) împingerea înainte a mandibulei ;

(iii) evacuarea conţinutului bucofaringian, cu ajutorul unui aspirator simplu sau prin intermediul unei comprese de tifon acţionată cu o pensă sau cu indexul ;

(iv) introducerea unei pipe faringiene care să nu permită căderea limbii şi obstruarea orificiului laringian.

Respiraţia artificială. În marile urgenţe se execută respiraţia gură la gură, metoda de respiraţie artificială cea mai eficientă. Metodele clasice *(Silvester, Holger-Nielsen sau Schäffer)* nu asigură o ventilaţie alveolară satisfăcătoare [111, 114].

Respiraţia artificială trebuie începută cît mai rapid, deoarece o apnee de 15 secunde scade oxihemoglobina la 85%.

Pentru a efectua respiraţia gură la gură, reanimatorul se aşează în dreapta bolnavului, insuflînd — după o inspiraţie moderată — aerul său expirator în căile aeriene ale acestuia. În timpul insuflaţiei nasul bolnavului se pensează, iar eficienţa respiratorie se urmăreşte prin amplitudinea expansiunii toracelui. Ritmul respiraţiei artificiale trebuie să fie de 18-22 insuflaţii pe minut. În cazul că există dispozitive simple de respiraţie artificială (trusă

Ambu), acestea se vor folosi fie prin intermediul măştii, fie după o prealabilă intubaţie endotraheală. Respiraţia gură la gură are eficienţă maximă cînd reanimatorul îşi impune o uşoară hiperventilaţie, deoarece aerul expirat va conţine un procent de oxigen mai mare (circa 16-17%) şi mai scăzut de bioxid de carbon (2-3%). Respiraţia gură la gură poate fi efectuată indirect, fie folosind valve unidirecţionale, fie utilizînd o mască (metoda gură la mască) sau un tub *Safar* (două pipe *Guédel* în formă de *S*).

Concomitent cu respiraţia artificială se începe şi masajul cardiac extern ; raportul dintre numărul insuflaţiilor şi numărul compresiunilor toracice este egal cu 1/4.

Masajul cardiac. Masajul cardiac realizează circulaţia artificială necesară supravieţuirii celulei nervoase pînă în momentul apariţiei contracţiilor cardiace spontane eficace [60, 144]. Pentru a obţine rezultate, masajul cardiac trebuie început în maximum 3-4 minute de la instalarea stopului cardiac şi, evident, numai în afecţiunile cauzale reversibile.

Tehnica *masajului cardiac extern* a fost descrisă de *Kouvenhoven-Knikerboker.* Pentru a efectua masajul extern, bolnavul este culcat pe un plan dur, în decubit dorsal, cu membrele inferioare ridicate la 30-35°. Reanimatorul se aşază lateral, în poziţia în genunchi, şi, cu palmele suprapuse la extremitatea superioară a treimii inferioare a sternului, comprimă (utilizînd greutatea propriului său corp) puternic, astfel încît sternul să se înfunde cu 3-5 cm (la adult) [111].

După compresie, braţele se relaxează, fără a le ridica de pe stern, iar toracele revine la normal. Ritmul compresiilor pe stern trebuie să fie 60-80/minut. Eficienţa masajului cardiac se apreciază prin apariţia pulsului la nivelul vaselor mari, sincron cu ritmul compresiunilor sternale, prin dispariţia midriazei şi prin recolorarea tegumentelor.

În unele situaţii, chiar dacă s-a depăşit timpul limită de 4 minute, reluarea contracţiilor spontane ale cordului este încă posibilă, dar întotdeauna midriaza persistă, iar semnele *EEG* vor indica moartea celulei nervoase (comă depăşită) (vezi 4.5).

Masajul cardiac intern. Pînă nu demult se considera că dacă în decurs de cîteva minute de la începutul masajului cardiac extern cordul nu-şi reia contracţiile spontane se impune toracotomia pentru a efectua masajul cardiac intern [123]. În prezent, majoritatea autorilor sînt de acord că necesitatea de a efectua masajul cardiac intern derivă uneori de la început din contraindicaţiile celui extern : pneumotoraxul, hemopneumotoraxul, prezenţa voletului sternocostal şi a celui costal stîng, scleroemfizemul avansat, tamponada cardiacă [67]. Toracotomia se face în spaţiul IV intercostal stîng, încercîndu-se eventual introducerea unui depărtător autostatic. Masajul cardiac se poate face fie transpericardic, fie — după incizia longitudinală a pericardului înaintea frenicului — prin contact miocardic direct. Mîna dreaptă se plasează cu policele şi eminenţa tenară pe ventriculul drept, înconjurîndu-l pe cel stîng. Compresiunea trebuie efectuată energic pe cei doi ventriculi, astfel încît să se asigure închiderea fermă a valvulelor tricuspidă şi mi-

Scanned with OKEN Scanner

trală şi ejecţia optimă a conţinutului cavităţilor ventriculare. Nu se va masa şi peretele atriilor, deoarece este mult mai fragil decît peretele ventricular. Pentru a asigura un mai bun flux spre coronare şi vasele cerebrale, aorta descendentă se clampează intermitent.

În timpul executării masajului cardiac extern pot apărea unele complicaţii : fracturi condrocostale, mai ales la bolnavii cu torace rigid ; rupturi de miocard ; rupturi de ficat.

Complicaţiile mai des întîlnite în timpul masajului cardiac intern sînt : ruptura inimii, hemopericardul, leziunile subepicardice.

Incidenţa apariţiei intraoperatorii a stopului cardiac variază de la 1/500 la 1/1 200 cazuri [67, 140].

Eficienţa masajului cardiac este în funcţie de reversibilitatea maladiei bolnavului, de timpul scurs de la oprirea inimii, de corectitudinea tehnicii ca şi de dotarea de care dispune sala de reanimare sau de operaţie. În raport cu locul unde se execută, eficienţa resuscitării cardiorespiratorii descreşte în următoarea ordine : în sala de operaţie, în saloanele de terapie intensivă, în saloanele de bolnavi, în afara instituţiilor sanitare.

Chimioterapia stopului cardiac. Acidoza metabolică instalată ca rezultat al stopului circulator influenţează negativ eficienţa masajului cardiac şi a diferitelor droguri, precum şi a defibrilării electrice. Pentru o mai bună dozare, bicarbonatul de sodiu se foloseşte în soluţie molară de 8,4%, calculat cu formula lui *Gibston :*

$$\text{mEq } NaHCO_3 = \frac{GT}{10},$$

în care G reprezintă greutatea corporală (în kg), iar *T*, numărul de minute scurs din momentul instalării stopului cardiac.

Safar administrează în toate cazurile de stop cardiac cîte 44 mEq bicarbonat de sodiu din 5 în 5 minute, pe întreaga durată a resuscitării.

Se ştie însă că numai *THAM*-ul tamponează şi aciditatea celulară, fapt pentru care este preferat. Unii autori îi atribuie acestuia şi efecte de creştere a forţei de contracţie miocardice, a fluxului coronarian, precum şi efecte antiaritmice. *THAM*-ul se foloseşte în doză de 1 mEq/kg corp, asociat cu bicarbonatul de sodiu [29, 151].

Medicaţia stimulatoare a activităţii cardiace (vezi şi 11.4.1).

Epinefrina este unul dintre cele mai eficiente droguri în tratamentul stopului cardiac. Ea stimulează β_1-receptorii, mărind forţa de contracţie a miocardului şi *DC*. Prin creşterea excitabilităţii miocardului poate însă provoca aritmii sau chiar fibrilaţie ventriculară, posibile mai frecvent în prezenţa hipoxiei şi a acidozei metabolice [44, 130]. Epinefrina poate fi administrată intracardiac, în doză de 1 mg diluat în 10 ml soluţie salină fiziologică.

Isoproterenolul (Isuprelul) are pe miocard o eficienţă β-stimulatorie egală cu a epinefrinei ; el creşte *DC* şi scade presiunea telediastolică. Indicaţia majoră este stopul cardiac din cadrul sindromului *Adams-Stokes*. Stimulatorilor β-adrenergici li se descrie şi un efect coronarodilatator, în urma căruia creşte irigarea şi utilizarea oxigenului de către miocard. Prin dilataţie arteriolară, isoproterenolul scade rezistenţa periferică şi efortul inimii [60]. Dozele uzuale sînt de 0,1 mg intracardiac,

Scanned with OKEN Scanner

în stopul cardiac, sau de 0,2 mg administrate cu soluţie glucozată 5% cînd se reiau contracţiile cu bradicardie şi hipotensiune. Isuprelul nu stimulează focarele ectopice supraventriculare şi permite cardiostimulaţia cu un *pacemaker* [27, 44, 46, 85].

Norepinefrina asupra coronarelor are efect vasodilatator. La administrări repetate provoacă tahifilaxie. În mediu acid, norepinefrina îşi diminuă acţiunea, asocierea bicarbonatului fiind necesară. Se foloseşte după reluarea contracţiilor spontane ale cordului.

Metaraminolul şi neosinefrina au efecte α şi β mai puţin brutale şi o maniabilitate mai mare, putînd fi folosite atît intravenos, cît şi intramuscular. Metaraminolul are acţiune cardiacă inotrop pozitivă, măreşte *DC* şi provoacă bradicardie reflexă [44].

Clorura de calciu se administrează intracardiac, în stopul cardiac, sau intravenos ori de cîte ori contracţiile sînt ineficiente. Ea este folosită ca doză unică de 10 ml în soluţie 10%; doza se poate repeta, însă trebuie să se ţină seama de faptul că dozele mari produc bradicardie, aritmii extrasistolice şi chiar fibrilaţie [139].

Medicaţia energodinamică constă din glucoză hipertonă şi insulină. Glucoza favorizează circulaţia coronariană; împreună cu insulina şi potasiul, ea intervine în metabolismul intramitocondrial al celulei miocardice, favorizînd sinteza *ATP*-ului.

Medicaţia antiaritmică este folosită după reluarea contracţiilor spontane în situaţia unui cord în suferinţă hipoxică cu focare de excitaţie ectopică. β-blocantele *(Inderalul, Eraldinul)* protejează cordul prin competiţie cu catecolaminele la nivelul β_1-receptorilor; ele sînt indicate în aritmiile întreţinute de hipertonia simpatică din timpul stărilor de şoc. Doza este de 1 mg, repetată la nevoie sub control clinic sau *ECG*. Întrucît β-blocantele produc depresiune miocardică cu scădere a *PA*, ele vor fi administrate cu grijă hipotensivilor. *Procainamida (Pronestylul)* este un antiaritmic, dar, în aceeaşi măsură, şi un toxic asupra *SNC*. Se administrează intravenos, în doze de 100-300 mg, în tulburările de ritm ventriculare.

Defibrilarea electrică. Defibrilarea electrică se impune ori de cîte ori se depistează la *ECG* o fibrilaţie ventriculară; ea se execută, numai după o ventilaţie eficace şi după un masaj cardiac optim, cu orice tip de defibrilator electric extern. Electrozii externi sînt poziţionaţi astfel încît traseul curentului electric să intercepteze ventriculul în fibrilaţie. În defibrilarea externă se începe cu un stimul electric de 200 waţi; dacă defibrilarea nu s-a produs, se creşte intensitatea curentului pînă la 400 waţi (cînd se execută defibrilarea externă) şi pînă la 50 waţi (în cazul celei interne). Defibrilarea electrică se execută numai sub controlul *ECG*. Ventilaţia artificială şi masajul cardiac se întrerup numai pentru cîteva secunde, timp strict necesar pentru plasarea electrozilor şi descărcarea şocului electric.

Ineficienţa defibrilării impune corectarea echilibrului acidobazic. Se pot administra 80-100 mEq bicarbonat de sodiu, după care se execută o nouă tentativă de defibrilare electrică. Cînd undele fibrilaţiei ventriculare au amplitudine mică se pot administra 0,05 mg *Isuprel*, stimulul

Scanned with OKEN Scanner

electric urmînd să se repete cînd undele de fibrilare au o amplitudine suficient de mare. Dacă, din contră, fibrilaţia ventriculară este caracterizată de complexe ventriculare de amplitudine mare se poate administra amidă procainică, în doze repetate de 100 mg (doza maximă este de 2 g). Cînd undele fibrilatorii au diminuat în amplitudine se încearcă un nou stimul electric. În locul procainamidei se poate folosi xilocaina pînă la doze de 100-200 mg.

Cînd masajul cardiac este ineficace inima mai poate fi stimulată electric cu ajutorul *pacemaker*-ului extern sau intern. Aceasta din urmă se foloseşte după ce în prealabil s-a introdus, prin vena jugulară sau bazilică, un electrod-cateter pînă la atriul drept. În ultimul timp s-au introdus noi tehnici pentru cordul ineficient : umflarea ciclică a unui balon plasat intraaortic şi folosirea ventriculilor mecanici auxiliari.

Urmărirea bolnavului resuscitat. Cordul resuscitat poate în orice moment să recadă în fibrilaţie ventriculară sau în asistolie, ceea ce impune monitorizarea activităţii sale electrice. Totodată, ventilaţia spontană apărută precoce este ineficientă, fiind necesară încă protezarea respiratorie mecanică [111, 115].

Urmărirea şi tratamentul bolnavului resuscitat are ca obiective : menţinerea respiraţiei şi a circulaţiei, evaluarea eventualelor sechele neurologice şi tratarea lor, antibioterapia şi diureza osmotică. Dacă masajul cardiac s-a executat prin toracotomie, se impune aspirarea activă a cavităţii pleurale şi controlul radiologic zilnic al expansiunii plămînului. Menţinerea unei irigaţii eficiente a microcirculaţiei pentru perfuzia organelor vitale este elementul de care depinde prognosticul bolnavului.

Dacă au fost utilizate, α-mimeticele se vor suprima cît mai precoce ; dacă *PA* se menţine la valori scăzute şi *PVC* la valori crescute se vor folosi digitalice intravenoase, dar mai ales se vor introduce fluide pînă la echilibrarea bilanţului hidric şi îmbunătăţirea perfuziei miocardice (vezi 11.3). Dacă *PA* are totuşi valori sub 70 mm Hg se vor folosi, cu prudenţă, droguri cu acţiune vasoconstrictoare minimă pe microcirculaţie, de exemplu neosinefrină sau aramină.

11.2.2 VENTILAŢIA ARTIFICIALĂ ŞI OXIGENOTERAPIA

McLean descrie, pe 24 de bolnavi urmăriţi, cu diagnosticul de şoc septic hiperdinamic, sindromul de insuficienţă pulmonară acută care s-a dezvoltat din primele ore de debut ale şocului.

S-a constatat că, indiferent de natura suferinţei, 80% din bolnavii gravi prezintă grade variate de insuficienţă respiratorie sau anomalii în transportul gazelor către ţesuturi (vezi 7.2.1). Aceleaşi statistici menţionează că prin efectuarea ventilaţiei mecanice mortalitatea bolnavilor critici a scăzut de 2-3 ori.

În ultimii 10 ani numărul bolnavilor care au necesitat terapie respiratorie a crescut de 4 ori ; în aceeaşi proporţie a crescut şi numărul bolnavilor protezaţi respirator. Circa 20% din cei ce au prezentat insuficienţe respiratorii acute au fost protezaţi respirator pentru 12-24 ore ; 60% au avut nevoie de o ventilaţie de 2-7 zile, iar restul (20%) mai mult de 7 zile. Cei mai

Scanned with OKEN Scanner

mulţi bolnavi care au avut nevoie de ventilaţie mecanică au fost cei în vîrstă (între 60 şi 70 ani) [115].

Dar tot în ultimul deceniu la bolnavii ventilaţi artificial timp îndelungat a fost semnalată accentuarea progresivă a insuficienţei lor pulmonare, aparent fără legătură cu boala cauzală. La aceşti bolnavi capacitatea vitală şi complianţa scad, instalîndu-se grade variabile de hipoxie, fenomene care poartă denumirea generică de *sindrom al plămînului de ventilator*. Studiul microscopic al plămînilor acestor bolnavi a pus în evidenţă fenomene de congestie, edem, abundente celule macrofage şi hemoragii, ca şi exudate de fibrină intraalveolară care formează membrane hialine (vezi 10.4).

Sindromul apare atît la bolnavii ventilaţi cu relaxatoare manometrice, cît şi la cei ventilaţi cu relaxatoare volumetrice *(Nahas, Pontoppidan, Wright)*.

Din ce în ce mai mulţi autori menţionează că după ventilaţii mecanice prelungite se produce o retenţie hidrică, localizată în special la nivelul plămînilor *(plămînul umed)*. Radiologic a fost diagnosticat un edem pulmonar interstiţial fără să apară clinic tulburări evidente cardiace; întrucît toate tulburările s-au remis după instituirea unui bilanţ hidric negativ, s-a incriminat drept cauză a plămînului umed o repleţie hidrică în exces [107, 108, 136]. La bolnavii hidrataţi şi hiperhidrataţi parental cu soluţie *Ringer*-lactat s-a constatat că în timpul ventilaţiei spontane nu apar perturbările respiratorii remarcate în cazul ventilaţiei mecanice. De aici s-a emis părerea că *ventilaţia cu presiune intermitent-pozitivă de lungă durată pe un fond de uşoară hiperhidratare ar putea să genereze sindromul plămînului umed*. În special trauma membranei capilarului alveolar produsă de ventilaţia mecanică poate provoca edemul pulmonar interstiţial [129]. În apariţia acestui sindrom pulmonar pot fi incriminate şi creşterea secreţiei hormonului antidiuretic ca şi o insuficienţă cardiacă subclinică. Prin explorarea continuă a parametrilor respiratori suferinţa pulmonară poate fi depistată la timp şi ameliorată imediat printr-o balanţă hidrică negativă.

Importanţa surfactantului alveolar. Stabilitatea geometrică alveolară şi bilanţul normal al filtrării şi absorbţiei fluidelor gazoase în plămîn depind de prezenţa surfactantului endoalveolar (vezi 10.4). Simptoamele degradării şi dispariţiei surfactantului apar după 18-24 ore de la încetarea producţiei sale. Activitatea surfactantului reduce tensiunea de suprafaţă şi menţine alveola deschisă la o presiune transpulmonară scăzută. Cînd surfactantul sărăceşte sau dispare tensiunea suprafeţei alveolare creşte şi se produce colabarea alveolei. Ca urmare, creşte şuntul dreapta-stînga şi se agravează hipoxia. Reducerea colapsului alveolar necesită presiuni de insuflaţie mari, ventilaţia spontană fiind insuficientă.

Anomalii în ceea ce priveşte producerea şi calitatea surfactantului se întîlnesc în multiple situaţii clinice asociate cu insuficienţă respiratorie: hipoperfuzia alveolară în şocul hemoragic şi cel bacterian, sindromul respirator al arşilor, ventilaţia mecanică prelungită, embolia grăsoasă etc.

Leziunile alveolare precoce ale şocului bacterian, precum şi toxici-

Scanned with OKEN Scanner

tatea oxigenului afectează microcirculaţia pulmonară şi favorizează pătrunderea intraalveolară a proteinelor şi fibrinogenului. Proteinele intracelulare sînt transformate în membrane hialine, caracteristice formelor avansate de insuficienţă respiratorie acută [82, 84].

Manifestările precoce ale disfuncţiei surfactantului includ atelectaziile hemoragice, edemul pulmonar însoţit de şunt dreapta-stînga, creşterea gradientului de oxigenare alveolocapilar, reducerea complianţei pulmonare. Manifestarea tardivă este insuficienţa respiratorie, care necesită ventilaţie artificială prelungită cu concentraţii mari de oxigen şi presiuni expiratorii scăzute.

Deşi este evident că hiperinsuflaţia alveolară *continuă* poate influenţa negativ sinteza surfactantului sau poate să-i altereze calitatea, nu există motive să se considere că şi hiperinsuflaţia *periodică* este dăunătoare pentru surfactant.

Toxicitatea pulmonară a oxigenului. Presiunile de O_2 de 350-400 mm Hg produc în mod experimental moartea animalului în 2-6 zile. Leziunile întîlnite sînt : congestie, hemoragie, edem.

Bober, experimentînd pe pacienţi cu leziuni cerebrale ireversibile toxicitatea pulmonară a O_2, a constatat că administrarea de O_2 în concentraţii de 100% a produs infinit mai întinse leziuni decît cei ce au fost ventilaţi cu aer. Indicatorul insuficienţei pulmonare a fost scăderea presiunii arteriale a oxigenului la cei ce au respirat O_2 în proporţie de 100%.

Terapia prelungită cu concentraţii mari de oxigen diminuă surfactantul atît la animalele ce respiră spontan, cît şi la cele ce sînt ventilate artificial [136]. Studiul histologic al plămînilor celor care, înainte de a deceda, li s-a făcut ventilaţie artificială prelungită a evidenţiat edem alveolar, hemoragii intraalveolare, exudat de fibrină cu formarea de membrane hialine, fără procese inflamatorii. Pe lîngă ventilaţia artificială, schimbările morfologice au fost corelate şi cu concentraţiile ridicate de oxigen folosite. Deşi nu s-a demonstrat nici o relaţie între modificările morfologice şi oxigenoterapie, nu există însă nici un dubiu că administrarea oxigenului la concentraţii mari este dăunătoare. Astfel, experimental s-a stabilit (pe maimuţe) că numai respiraţia spontană în atmosferă de oxigen 100% timp de 12 zile produce aceleaşi leziuni pulmonare ca în cazurile clinice ventilate mecanic ; acelaşi experiment efectuat pe cîini a determinat moartea acestora numai după o expunere de 4 zile la oxigen 100%. Inhalarea oxigenului la presiuni mai mici de 300-400 mm Hg este însă bine tolerată de organism perioade lungi, fără a produce modificări semnificative. Insuficienţa respiratorie apare însă repede dacă presiunea oxigenului creşte ; astfel, la o atmosferă ea se instalează după 24-30 ore, iar la două atmosfere, numai după 6-12 ore [136].

11.3 SUBSTITUENŢII VOLEMICI

Pentru a putea supravieţui, un bolnav al cărui fluid circulant a scăzut are nevoie în primul rînd de reumplerea vasculară ca *volum* (iniţial, indiferent de *natura* fluidului utilizat pentru repleţie).

În practică, terapia cu fluide — tributară aprovizionării cu sînge

conservat, substituenţi de plasmă şi cristaloizi — se execută obligatoriu şi, de la început, sub controlul *PVC*, prin introducerea unui cateter într-o venă centrală [52, 53]. Volumul şi ritmul terapiei cu fluide depind de valorile *PVC*, ale *PA*, ale debitului urinar şi ale pulsului. Se apreciază că unui bolnav în şoc hemoragic grav poate să i se administreze în timp scurt pînă la 4-5 litri de sînge ; uneori s-a ajuns la cifra record de 40 litri de fluid în 24 ore [4, 17, 23, 59, 140]. Desigur, pentru salvarea celulelor sufocate menţinerea fluidităţii sîngelui este un obiectiv de deosebită importanţă. Evident, combaterea acidozei şi susţinerea metabolică a organitelor celulare sînt şi ele măsuri obligatorii întotdeauna utile în şoc ; dar gestul terapeutic esenţial, fără de care celula nu poate fi salvată, este *combaterea stazei capilare prin repleţia masivă cu fluide şi permeabilizarea sectorului microcirculaţiei*. De aceea substituenţii volemici şi medicaţia receptorilor α şi β-adrenergici sînt primele pîrghii cu care trebuie acţionat.

În etapele de şoc fluidul circulant are următoarele „stări de agregare" :

(i) *lichidă*, stare în care, de obicei, circulă şuntat (este de fapt realul *VSCE*) ;

(ii) *lichidă hipervîscoasă*, reprezentată de sîngele acid, care stagnează în rulourile de *sludge*, ca şi în *pooling*-ul din microcirculaţie şi din sectorul venos ;

(iii) *gelificată*, în micro sau/şi în macrotrombozele diseminate *(CID)*.

Rezultă că la un bolnav şocat o mare parte din fluidul intravascular este „fixată", iar la aceasta se poate adăuga şi fluidul hiperton claustrat de buretele colagenic interstiţial (vezi 6).

Plecînd de la starea de agregare a fluidului circulant, se impun imediat cîteva concluzii :

(i) măsurarea izotopică a *VSCE* este foarte puţin utilă în practică, deoarece exprimă numai o fracţiune a fluidului sanguin intravascular ;

(ii) cantităţile de fluide introduse trebuie să depăşească obligatoriu pierderile reale, întrucît ele urmează să compenseze şi cantităţile de fluide „fixate", într-un fel sau altul, în organism ;

(iii) volumul de fluid „fixat" este dificil de estimat, spre deosebire de fluidul pierdut în mod real, care este relativ uşor de calculat în clinică [17, 60].

(iv) deoarece trebuie suplinită şi marea cantitate de fluid „fixat", volumul total de fluide de repleţie (apreciat de cei mai mulţi autori) ajunge pînă la 10 000 ml/24 ore [59, 91, 103, 128]. Totuşi cantitatea de fluide administrate practic este aproape întotdeauna mai scăzută (aceasta în funcţie şi de modul cum s-a reuşit mobilizarea fluidului, „fixat") ;

(v) perfuzarea unor uriaşe cantităţi de fluide impune *monitorizarea obligatorie a PVC, cel mai important parametru în stare să ghideze în clinică eficienţa reumplerii volemice şi redobîndirea performanţei miocardice* (o monitorizare utilă este şi debitul urinar orar, care constituie un indiciu privind instalarea *CID* în microcirculaţia renală).

Este necesară prevenirea sau deblocarea eficientă a unei părţi din fluidul „fixat" prin α-litice, agenţi anti-*sludge*, anticoagulante, fibrinolitice, alcaline, substanţe osmotice şi reducătoare).

Scanned with OKEN Scanner

Importanta revenire a cristaloizilor în terapeutica şocului este fundamentată în special de înţelegerea actuală a sechestrărilor fluidice. Cristaloizii permit, în faza necesităţilor iniţiale ale stării de şoc, administrarea unor mari cantităţi de fluid, care, apoi, părăsesc rapid organismul, degrevîndu-l de cantitatea de fluid suplimentară faţă de normal *(Moss, Nahas, Shires).*

Dacă timpul de pierdere a fluidului intravascular este de primă importanţă pentru instalarea stării de şoc, atunci şi *timpul de reumplere este mai important decît natura fluidului folosit.* Este mult mai util să se refacă volemia şi fluxul în microcirculaţie (pentru a spăla deşeurile metabolismului celular) decît să se refacă eritronul administrîndu-se obligatoriu sînge (pînă la 6-5 g% *Hb* organismul nu suferă dacă se asigură un volum circulant normal) [59].

Nu trebuie uitat că sîngele conservat este în fond o soluţie coloidală izotonă, care, pe lîngă calităţile sale incontestabile, prezintă pentru cerinţele reechilibrării stării de şoc şi destule dezavantaje : nu este eficient ca fluid anti-*sludge*, nu are efecte alcalinizante de tamponare calculabile şi nu asigură autoperfuzia osmotică (Rheomacrodexul, soluţia *Ringer*-lactat sau *THAM*-ul şi glucoza sînt împreună superioare — din aceste puncte de vedere — sîngelui) *(Shoemaker, Tragus, Walters).*

Administrarea de α-litice relaxează microcirculaţia (renală, pulmonară etc.) şi determină scăderea *PA* ; de aceea α-liticele se administrează concomitent cu reumplerea volemică corectă (cel puţin compensatorie), iar după aceea se introduc obligatoriu noi cantităţi de fluide.

Pentru ca administrarea substituenţilor volemici să aibă eficienţă maximă se impun cîteva reguli :

(i) fluidele se administrează în cantităţi mari ghidate de valorile *PVC, PA,* debitului urinar şi pulsului ;

(ii) drogurile α-litice se indică numai după ce s-a început repleţia volemică şi sînt urmate imediat de o cantitate crescută de fluide ;

(iii) numai strictul necesar poate fi înlocuit cu sînge, masă eritrocitară sau plasmă ; se vor folosi însă masiv fluidele noneritrocitare (substituenţii de plasmă şi, cu generozitate, cristaloizii).

Substituenţii volemici se împart în : *coloizi* (sînge, plasmă şi substituenţi de plasmă) şi *cristaloizi* sau, într-o clasificare mai completă în :

- fluide eritrocitare
  - sînge
  - masă eritrocitară
- fluide noneritrocitare
  - coloizi
    - plasmă şi derivaţii săi
    - substituenţi de plasmă
  - cristaloizi
    - soluţii de polielectroliţi
    - soluţii micromoleculare

La aceste varietăţi de fluide se adaugă şi „fluidele alimentare" (hidrolizatele de proteine şi emulsiile lipidice). Nu trebuie niciodată uitată soluţia micromoleculară de glucoză izotonă, care nu lipseşte din nici o combinaţie de repleţie, deoarece constituie un preţios aport energetic şi un fixator de potasiu. Recent au apărut numeroase preparate mix-

Scanned with OKEN Scanner

tate (emulsie lipidică, aminoacizi şi fructoză).

Practica ultimilor ani a condus la numeroase precizări în privinţa substituţiei volemice. Sîngele are marele şi constantul neajuns de a inocula hepatita epidemică, defect ce nu poate fi anihilat, dar poate fi ocolit prin folosirea numai a proteinei plasmatice pasteurizate şi a albuminei [49].

Deşi bănuiţi în ultimul timp că au efecte renale nedorite (vezi 10.3), dextranii sînt încă de neînlocuit, mai ales pentru efectul lor anti-*sludge*. Un agent anti-*sludge* este şi Pluronic *F-68*, verificat deocamdată în şocul hemoragic experimental [55].

Fluidele noneritrocitare s-au impus definitiv cel puţin pentru fazele iniţiale ale şocului. Soluţia *Ringer*-lactat, dextranul, sau gelatinele permit menţinerea unei tensiuni suficiente de oxigen pînă la pierderi de 40% din fluidul sanguin. Pînă la pierderi de 500-1 000 ml sînge macromoleculele sînt excelente [55].

Dar fluidul care s-a impus, intrînd în aproape toate asocierile actuale propuse şi folosite cu mult succes în clinică, este soluţia *Ringer*-lactat cu diferite *p*H-uri (cuprinse între 6,4 şi 8,4); mai indicate sînt soluţiile alcaline [35].

În prezent există preocupări pentru stabilirea unei formule optime de asociere a substituenţilor volemici, deoarece în special deficitul de electroliţi nu este încă suficient corectat în toate stările de şoc. Deficitul calculat pentru sodiu variază de la 2,5 la 11 mEq pe kg corp, adică de la 6 la 25% din sodiul total conţinut de organismul uman [35]. După cum se ştie, *Shires* a recomandat 1 000 ml cristaloizi pentru fiecare oră a actului operator (pînă la un maxim de 3-4 litri). Întrucît ficatul este suficient de competent în şoc pentru a executa ciclul *Cori*, sodiul se poate da sub formă de lactat de sodiu; cît priveşte rinichiul, dacă debitul orar este menţinut în limite normale, se pot administra cu mult curaj soluţii izotone, deoarece eventualele creşteri de potasiu sau de uree pot traduce adesea cauze prerenale (aport proteic crescut, catabolism etc.).

Raportul optim al asociaţiei cristaloizi/coloizi pare să oscileze între 2/1 şi 3/1.

Triasociaţia: sînge + *Ringer*-lactat 18% (*p*H = 8,4) + soluţie izotonă de NaCl este preferată de *Dillon*, care precizează că în stările de şoc retenţia aldosteronică a sodiului debutează abia după 150 minute; în primele ore de şoc nu ar exista deci un pericol real de retenţie sodată.

La o pierdere volemică de pînă la 20 ml/kg corp, cea mai bună asociere (şi faţă de sînge) se pare că este Dextran-40 cu *Ringer*-lactat, în cantitate dublă sau triplă faţă de fluidul pierdut [21]. O altă asociere care poate să scadă nevoia de sînge este: Dextran-40 + bicarbonat de sodiu 14‰ + NaCl 9‰. Foarte utilă este şi triasocierea: soluţie *Ringer* + albumină 5% + cristaloizi *(Moss, Shires)*.

Determinîndu-se prin dublu marcaj izotopic valoarea de *plasmaexpander* pentru Haemaccel, Dextran-70 şi Dextran-40 s-a stabilit că ultimul este cel mai rapid şi mai eficient osmocaptor [48]. Pentru această proprietate Dextranul-40 poate deveni chiar periculos, mai ales la eliminarea sa prin tubii renali, unde poate deshidrata tubulocitul (nefroză osmotică) (vezi 10.3).

Scanned with OKEN Scanner

Şi cristaloizii au efecte adverse, excesul lor accentuînd — deşi încă nu este stabilit cu certitudine — edemul interstiţial al *plămînului umed* [84, 103, 150]. Efecte favorabile „descărcării" *plămînului umed* îl are asocierea soluţiei *Ringer*-lactat cu α-litice sau/şi cu albumină 5%.

Dealtfel, administrarea de α-litice (după unii autori şi de β-litice) deblochează întotdeauna microcirculaţia pulmonară, diminuînd încărcarea plămînului cu fluide [63, 132] (vezi 10.4).

11.3.1 SÎNGELE

Cînd bolnavul şocat a pierdut mai mult de o treime din fluidul intravascular, sîngele este soluţia coloidală ideală de repleţie, deoarece asigură şi transportul eritrocitar de oxigen avînd proprietăţi antihipoxice.

După cum se ştie, pierderea în timp scurt a 30% din volumul sanguin circulant poate antrena colapsul circulator şi stopul cardiac; în schimb pierderea a 50% din masa circulantă, dar într-un interval de timp prelungit nu pune în pericol viaţa, deoarece volumul circulant se reface prin mobilizarea lichidelor interstiţiale şi celulare.

Se consideră că la un adult care în plină sănătate a pierdut o cantitate de sînge pînă la 1 000 ml transfuzia nu se impune cu necesitate. Scăderea hemoglobinei sub 7-5 g% şi a hematocritului sub 30% evidenţiază pierderi ale volumului circulant ce depăşesc 1 000 ml, ceea ce justifică — deşi nu impune întotdeauna — administrarea sîngelui *(Gruber, Rapin, Trinkle)*.

Cînd *VSCE* este suficient dar *Ht* şi *Hb* sînt reduse, administrarea de masă eritrocitară este mult mai raţională; este cazul hemoragicilor trataţi iniţial cu soluţii înlocuitoare de plasmă cărora li s-a normalizat volumul circulant, dar au rămas cu un deficit mare eritrocitar.

În şocurile hemoragice grave, cu valori ale *PVC* şi *PA* alarmante, se impune *transfuzia masivă* (noţiunea ţine atît de ritmul de administrare, cît şi de volumul administrat).

Introducerea în ritm rapid a unor cantităţi mari de sînge (neîncălzit în prealabil la temperatura corpului) într-o venă centrală poate antrena hipotermia generalizată. Hipotermia — prin vasoconstricţie, blocarea periferică a sîngelui şi scăderea *DC* — va genera erori de apreciere a volumului de fluide ce trebuie administrat. Primul organ care se răceşte este cordul, temperatura lui ajungînd la valori critice de 29-30°C (prag de fibrilaţie ventriculară). Hipotermia tulbură mecanismele bioelectrice de echilibru membranar, facilitînd ieşirea cationului potasic din celulă şi creşterea kaliemiei. Hipotermia şi hiperkaliemia, conjugate, cresc probabilitatea de apariţie a fibrilaţiei ventriculare. Încălzirea prealabilă a sîngelui elimină această eventualitate, total nedorită la bolnavul cu stare critică de şoc [4, 25, 53].

În unele centre de reanimare există încă obişnuinţa de a se reface volemia — în special în şocul hemoragic — întotdeauna cu cantităţi egale de sînge, glucoză 5% şi soluţii saline. În pierderile de sînge ce nu depăşesc 1 000 ml se poate însă folosi cu rezultate favorabile albumină 5% în soluţie *Ringer*; se pare că soluţia *Ringer* cu albumină 5% cucereşte teren în terapia cu fluide a şocului hemoragic de intensitate medie [128, 147].

Scanned with OKEN Scanner

În cazul traumatismelor însoţite de pierderi mari de sînge se estimează că din totalul volumului circulant pierdut doar 20% trebuie înlocuit cu sînge; restul de 80% poate fi substituit cu soluţii de glucoză 10%, electroliţi şi *Ringer*-lactat + albumină 5%. Soluţia de glucoză hipertonă, cu atribut volemic pasager, are în schimb un constant rol diuretic şi metabolic.

Sîngele îngheţat. În anul 1953 *Lovelock* a emis ipoteza că în cazul îngheţării sîngelui inconvenientele conservării provin de la concentraţia electroliţilor şi nu de la cristalele de gheaţă. Acest concept este în prezent acceptat de criobiologi, considerîndu-se că liza hematică provocată de soluţia salină 80% poate fi total prevenită prin îngheţarea sîngelui [64, 65]. Metoda de conservare a sîngelui (mai precis a hematiilor) prin îngheţare (cu glicerol) şi păstrare la o temperatură de —85°C este utilizată astăzi de mai multe centre de pe glob şi oferă avantaje mari faţă de metoda clasică de conservare prin *ACD* la +4°C. Această metodă se pare că a soluţionat şi problema hepatitei epidemice, iar timpul de conservare a fost prelungit de la 21 zile la mai mulţi ani. În plus, metoda oferă posibilitatea acumulării unor stocuri de sînge (mai ales din grupele rare) şi permite transfuzarea cantităţilor mari de sînge *(Huggins).*

Hematiile, dezgheţate şi spălate, sînt resuspendate prin adăugarea a 250 ml soluţie salină fiziologică; după aceea ele sînt reconcentrate prin centrifugare şi apoi administrate. La 20 000 de transfuzii cu sînge congelat nu s-a constatat nici un caz de hepatită epidemică [58, 65].

Complicaţii. În afară de hepatită virală şi de hipotermie, transfuzia de sînge poate produce şi complicaţii de altă natură:

Intoxicaţia cu citrat apare numai în situaţia unei administrări masive şi rapide de sînge, cantitatea de citrat depăşind posibilităţile de conjugare şi de eliminare ale organismului. Concentraţia normală de citrat plasmatic este de 1 mg%; dacă ea creşte la 50-60 mg% — prin administrări intempestive de sînge citrat sau datorită unei imposibilităţi organice de neutralizare a citratului — se produc scăderea *DC*, hipotensiune, creşterea *PVC*, semne *ECG* de hipocalcemie, iar bolnavii devin dispneici prin creşterea presiunii în artera pulmonară. Trebuie reţinut că β-blocantele sensibilizează organismul la citrat. Administrarea de calciu îndepărtează fenomenele şi, în plus, ameliorează performanţa cordului.

Incompatibilitatea de grup sau subgrup sanguin este mai rar întîlnită astăzi, datorită măsurilor profilactice instituite. Simptoamele sînt similare cu cele din sindromul de defibrinare acută. Laboratorul evidenţiază: reducerea pînă la dispariţie a fibrinogenului, scăderea factorilor *I, V, VIII* şi a protrombinei. Întrucît transfuzia sanguină este un veritabil „transplant de ţesut lichid", în ultimii ani s-au diversificat aspectele imunologice; au apărut noi probleme legate de transfuziile repetate şi masive, de „donatorul universal periculos", de genotipurile grupei A etc. Numărul testelor de compatibilitate obligatorie a crescut şi respectarea lor este singura cale de reducere la minimum a riscului.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperpotasemia. La timpul limită de folosire a sîngelui conservat (21 zile) kaliemia este de 15-20 mEq/l. Aşadar, prin folosirea sîngelui rece şi vechi în cantităţi mari kaliemia sporeşte la valori alarmante, decelabile prin monitorizarea *ECG*. Hiperkaliemia şocatului se combate administrînd ionul Ca^{++} şi soluţii glucozate.

Acidoza metabolică. După 21 de zile de conservare, *p*H-ul sîngelui este de 6,4-6,5. Prin administrarea masivă şi în timp scurt de sînge conservat, acidozei specifice stării de şoc i se adaugă agravant acidoza sîngelui transfuzat. S-a emis ideea de a neutraliza aciditatea sîngelui conservat prin adăugarea a 15 mEq de $NaHCO_3$ la fiecare flacon. Dar tratarea sîngelui conservat cu $NaHCO_3$ este combătută în prezent, deoarece s-a constatat posttransfuzional că, în urma metabolizării citratului şi a eliberării ionului Na^+, în organism se poate instala alcaloza metabolică [17, 52, 53, 140].

Microemboliile pulmonare posttransfuzionale se pot datora microcoagulilor (evidenţiaţi în special în sîngele conservat mult timp), care, iniţial, se opresc în filtrul pulmonar; microemboliile pulmonare accentuează insuficienţa respiratorie, a cărei gravitate s-a putut corela uneori cu cantitatea de sînge transfuzat (vezi 10.4).

În prezent, sîngele se administrează în funcţie de trei parametri: *durata conservării, cantitatea de transfuzat necesară şi particularităţile pacientului.* La vîrstnici cu insuficienţe cardiopulmonare nu este indicat sîngele mai vechi de 5 zile; sîngele conservat peste 10 zile poate fi folosit numai la tineri şi în cantităţi mici *(Sugerman).* La 10 zile de conservare 2,3-*DPG* scade în eritrocit la 5% din cantitatea normală (vezi 7.2.1). De aceea administrarea unor cantităţi mari de sînge păstrat peste 10 zile determină la primitor o deplasare spre stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei [141].

11.3.2 SUBSTITUENŢII DE PLASMĂ

Întrucît nu au capacitatea de a transporta oxigenul, substituenţii volemici de plasmă nu pot fi consideraţi înlocuitori integrali ai sîngelui, ci doar normalizatori ai volumului sanguin circulant [51, 52, 53, 88]. Pentru a putea fi folosiţi în acest scop, coloizii artificiali trebuie să aibă următoarele proprietăţi:

(i) greutate moleculară suficient de mare (între 20 000 şi 120 000);

(ii) presiune osmotică şi viscozitate cel puţin egală cu a plasmei;

(iii) să nu fie eliminaţi din organism înainte de a-şi produce efectul terapeutic;

(iv) să nu fie toxici, pirogenici, antigenici şi să nu producă reacţii alergice;

(v) să fie stabili şi să poată fi depozitaţi timp îndelungat la temperaturi variate *(Grönwall, Litwin).*

Acestor proprietăţi li s-au adăugat ulterior următoarele *cerinţe:*

(i) să exercite efect de *plasmaexpander* timp de cel puţin 6-12 ore, indiferent dacă este vorba de coloizi cu greutatea moleculară de 40 000 sau de 70 000;

(ii) să aibă viscozitate suficient de scăzută, pentru a nu suprasolicita cordul şi a putea fi administraţii intravenos;

Scanned with OKEN Scanner

(iii) să nu interfereze procesele de hemostază sau de coagulare, să nu producă aglutinare sau liză hematică şi să nu modifice grupele sanguine;

(iv) metabolizarea şi eliminarea lor să nu altereze funcţia diferitelor organe după administrări repetate.

Din grupa substituenţilor de plasmă *(plasmaexpanders)* fac parte: dextranii, derivaţii de gelatină, polivinilpirolidona şi derivaţii de amidon.

Dextranii se obţin în medii cu sucroză, prin acţiunea dextransucrazei — enzimă ce aparţine bacteriei *leuconostoc*; sucroza este convertită în dextrani printr-o reacţie ireversibilă [1, 51]. În funcţie de greutatea moleculară, se produc două forme: una cu greutatea moleculară de 70 000 (Dextraven, Intradex, Macrodex, Dextran-70) şi alta cu greutatea moleculară de 40 000 (Rheomacrodex, Dextran-40). Dextranii sînt livraţi fie într-o soluţie salină fiziologică, fie într-o soluţie de glucoză 5%. Ambii coloizi au *p*H-ul între 4,4 şi 5,7, iar capacitatea de tamponare sub 2 mEq/l [51, 53].

Soluţia 6% de Dextran-70 exercită o presiune oncotică mai mare decît a sîngelui (soluţiile de Dextran-70 de 2,5% şi Dextran-40 de 3,5% sînt aproximativ izooncotice cu sîngele). Un gram de Dextran-70 leagă 20-25 ml apă, producînd hemodiluţie, dar cu presiune osmotică plasmatică normală. Presiunea osmotică exercitată de soluţia 10% Dextran-40 corespunde *in vitro* cu aceea a unei soluţii 17% de albumină. Cea mai mare parte a Dextranului-70 este excretată renal: 30% în primele 6 ore şi cam 40% în 24 ore. Dextranul-40 se elimină prin urină; astfel, în primele 6 ore, în proporţie de 60%, iar pînă la 24 ore, încă 10%; restul este depozitat temporar în ficat, rinichi şi splină, după care este scindat în H_2O şi CO_2, într-un ritm de 70 mg/kg corp/24 ore [16, 44, 50, 81, 97, 152].

La nivelul microcirculaţiei, dextranii, mai ales Dextranul-40, ameliorează fluxul capilar, împiedicînd aglutinarea hematică şi fenomenul de *sludge*. Dextranii au proprietăţi antitrombotice, prin adsorbţia moleculelor lor pe suprafaţa externă a trombocitelor, reducînd agregarea acestora. Ca efect antitrombotic Dextranul-70 pare mai eficace [86].

Unii cercetători au incriminat Dextranul-40 ca factor cauzal în producerea de oligoanurii [92]. Se pare că fenomenul amintit nu s-ar datora direct Dextranului-40, ci unor factori asociaţi cu potenţial anurigen (anesteziei, şocului, vasopresoarelor) care au indus insuficienţa renală acută [36, 37]. În realitate, din anul 1961, cînd a fost introdus Dextranul-40 în clinică, s-au folosit, se pare, peste 3 000 000 litri în întreaga lume; cu toate acestea numai 34 de cazuri au fost comunicate în literatură (pînă în anul 1970) cu oligoanurii după Dextran-40, iar dintre ele numai în 4 cazuri acesta poate fi făcut cu adevărat răspunzător [97].

Pentru a nu produce accidente, la utilizarea Dextranului-40 trebuie să se aibă în vedere că:

(i) fiind o soluţie hiperoncotică, el se administrează concomitent cu refacerea corectă a bilanţului hidric şi ionic; este indicată administrarea promptă de natriuretice majore (acid etacrinic şi furosemid) ori de cîte ori scăderea debitului urinar orar o impune;

Scanned with OKEN Scanner

(ii) insuficienţa renală acută constituie o contraindicaţie formală;

(iii) hemoragiile severe (în care pierderile depăşesc 20-30% din volumul circulant) nu se compensează *în exclusivitate* cu Dextran-40. În şoc infuzia de dextrani nu trebuie să depăşească 20 ml/kg corp sau 1 500 ml în decurs de 24 ore [88].

În stările de şoc, efectele hemodinamice ale dextranilor produc: sporirea debitului cardiac; creşterea returului venos; creşterea *PVC* şi a *PA*; scăderea rezistenţei periferice; ameliorarea fluxului în microcirculaţie.

Derivaţii de gelatină. În această grupă sînt cuprinse: oxipoligelatina (Gelifundol), descoperită de *Campbel* în anul 1951, şi gelatina fluidă modificată (Plasmagel, Gelofusin, Physiogel, Haemaccel, Morisang).

Greutatea moleculară a gelatinelor variază între 10 000 şi 100 000 (60% dintre gelatine au greutatea moleculară cuprinsă între 20 000 şi 60 000). Gelatinele au numeroase calităţi care le justifică utilizarea ca substituenţi volemici de plasmă:

(i) nu dau efecte secundare nici după infuzia mai multor litri de soluţie;

(ii) nu interferează hemostaza şi nu au proprietăţi antigenice;

(iii) sînt inerte farmacologic;

(iv) sînt eliminate renal mai rapid decît dextranii, din cauza greutăţii lor moleculare mai mici.

Datorită toleranţei excelente, de ordinul cîtorva litri, folosirea clinică a gelatinelor se extinde continuu [55, 88].

Gelifundol-ul se prepară în soluţie clorurosodică izotonică şi are presiunea coloidosmotică de 39 mm Hg. Plasmagel-ul se prezintă în concentraţie de 3%, avînd în soluţie 120 mEq/l de Ca^{++} şi 147 mEq/l de Cl; presiunea sa coloidosmotică este de 28,5 mm Hg.

Physiogel-ul, cu concentraţia de de 4,2%, conţine 120 mEq/l Na^{+}, 24 mEq/l Ca^{++}, 125 mEq/l Cl^{-} şi are o presiune coloidosmotică de 27 mm Hg.

Haemaccel-ul, cu concentraţia de 3,5%, cuprinde 145 mEq/l Na^{+}, 5,1 mEq/l K^{+}, 12,5 mEq/l Ca^{++} şi 162,6 mEq/l Cl^{-}; presiunea coloidosmotică a acestui produs este de circa 350-390 mm H_2O (cca 27-29 mm Hg), iar *p*H-ul, de 7,3.

S-a constatat că gelatinele produc un efect volemic mai eficient în şocurile grave decît în hipovolemiile moderate. Unii autori au remarcat o oarecare antigenicitate la oxipoligelatină, fapt neîntîlnit şi la Plasmagel şi Haemaccel [53]. *In vitro* gelatinele cresc uşor viscozitatea sanguină; s-a observat că după infuzia de gelatine se produce o pseudoaglutinare sanguină, dar prin adăugarea unei picături de glicină se pot preveni dificultăţi în determinarea grupului sanguin. Haemaccel-ul nu produce modificări ale timpului de protrombină şi antitrombină. În ceea ce priveşte conservarea proprietăţilor în timp, Haemaccel-ul poate fi stocat 3 ani, Physiogel-ul 4 ani, iar Gelifundol-ul 150 zile [55].

Polivinilpirolidona (PVP). Deoarece nu este scindată în organism utilizarea polivinilpirolidonei este mult limitată. Nu este indicată infuzia unei cantităţi mai mari de 1 000 ml; la concentraţia de 4% are presiunea coloidosmotică de 670 mm H_2O şi *p*H-ul egal cu 6.

Scanned with OKEN Scanner

Fracţiunile cu greutatea moleculară pînă la 25 000 se excretă urinar. Efectul volumetric este în funcţie de dimensiunea moleculei. Moleculele cu greutatea pînă la 25 000 părăsesc imediat circulaţia, neavînd efect de *plasmaexpander*; 18% din moleculele de *PVP* perfuzate se găsesc în urină înainte ca flaconul să se fi terminat. La 3 ore de la infuzie s-a găsit în urină 48,3% din cantitatea de *PVP* administrată [88].

Pe de altă parte, fracţiunile cu greutate moleculară mai mare de 100 000 nu pot fi eliminate; ele sînt stocate în *SRE*, în epiteliul tubular şi în alte organe.

Derivaţii de amidon, substituenţi coloidali plini de promisiuni pentru viitor sînt deocamdată în curs de experimentare. Din această clasă se poate prezenta numai *Hydroxyethyl Starch*-ul, un produs mai rar folosit, deoarece este scindat rapid de către amilaza serică. Folosit ca *plasmaexpander* în medicina experimentală, are aproximativ acelaşi efect terapeutic ca al Dextranului-70 [53].

11.3.3 SOLUŢIILE CRISTALOIDE

Soluţiile cristaloide conţin substanţe specifice organismului, nu sînt toxice şi nu provoacă reacţii alergice sau imunologice. Deşi au dezavantajul că trec repede în interstiţiu, în traumatismele severe cu stare de şoc infuzia de soluţii polielectrolitice nu a declanşat niciodată edemul cerebral sau pulmonar şi nici insuficienţa cardiacă, dacă funcţia renală a fost mulţumitoare [17, 25, 128].

Cristaloizii reuşesc echilibrarea electrolitică rapidă a interstiţiului şi a fluidului intravascular fără să provoace şi o încărcare volumetrică periculoasă.

La voluntari normovolemici infuzia unui litru de soluţie salină fiziologică nu a determinat creşterea volumului sanguin circulant după două ore de la terminarea administrării. La cel cu hipovolemie moderată infuzia a 500 ml soluţie *Ringer-lactat* a determinat numai o temporară creştere a volumului sanguin [128].

Deoarece numai un sfert din soluţia electrolitică perfuzată rămîne în arborele circulator, soluţiile clorurosodice izotone trebuie calculate — pentru bolnavii hipovolemici — în cantitate de cel puţin trei ori mai mare decît pierderea de volum sanguin [17, 21, 25, 52, 147].

Deşi s-a remarcat o hipoalbuminemie după administrarea cristaloizilor, ea este pasageră şi nepericuloasă; albumina se reîntoarce în sînge prin limfatice într-un ritm eficient, de 4 g/oră. *Moore* subliniază că numai o cantitate iniţială de cristaloizi ce depăşeşte de 3,5 ori volumul de sînge pierdut reuşeşte să menţină un volum circulant normal; în continuare, în lipsa soluţiilor coloidale, se impune readministrarea unor cantităţi la fel de mari de cristaloizi, după 6 ore (vezi 6.1.2).

Soluţiile izotone. Deşi unii autori nu remarcă încă nici un efect după infuzia de soluţii glucozate sau polielectrolitice în stadiile avansate ale şocului, sînt din ce în ce mai numeroşi aceia care afirmă că au redus mortalitatea de la 80% la 20% folosind masiv cristaloizi şi în special soluţia *Ringer*-lactat [21, 35, 37, 48, 52, 53, 60, 83, 86, 122]

Utilizînd un model de şoc experimental potenţial ireversibil, *Shires* a obţinut supravieţuiri în 20% din cazuri după sînge + plasmă şi în 70% din cazuri după sînge şi cantităţi mari de *Ringer*-lactat [128]. Soluţia *Ringer*-lactat recomandată de *Hartmann* conţine: 132 mEq/l Na^+, 4 mEq/l K^+, 4 mEq/l Ca^{++} şi 110 mEq/l Cl^-.

Nu se poate desigur afirma că terapia cu soluţii cristaloide este *mai indicată* sau că *poate înlocui complet* transfuzia de sînge sau substituienţii de plasmă. Atitudinea raţională constă în folosirea unor asocieri de soluţii cristaloide şi coloide echilibrate şi adaptate tipului de şoc. Rezultatele administrării cristaloizilor sînt, de exemplu, cu mult mai bune în şocurile hemoragic şi traumatic decît în şocul bacterian [41, 43, 102, 103, 126, 128, 147].

În prezent se utilizează *soluţii electrolitice balansate*, în cantităţi ce depăşesc de 2-3 ori pierderea sanguină (procedeul este valabil în special în hemoragiile moderate şi în cele mari, în care asocierea coloizilor este obligatorie). Se foloseşte soluţia *Ringer*-lactat cu un *p*H de 8,5 sau soluţia tamponată a lui *Rush*, care conţine la 1 000 ml: 148 mEq Na^+, 4 mEq K^+, 3 mEq Ca^{++}, 28 mEq lactat şi 18 mEq bicarbonat. Soluţia are *p*H = 7,4, 300 miliosmoli şi se administrează în cantitate de 120 ml/kg corp [122]. Se mai utilizează un amestec format din soluţie *Ringer*-lactat şi albumină umană 5%. Rezultatele par promiţătoare, îndeosebi în tratamentul stărilor de şoc hemoragic.

Poate cea mai utilă aplicaţie practică a înţelegerii moderne a fiziopatologiei şocului este locul binemeritat pe care l-au recîştigat cristaloizii în tratamentul dezechilibrelor hidroelectrolitice. Marele dezavantaj al cristaloizilor — faptul că nu sînt reţinuţi în arborele vascular — este astăzi „marea lor calitate" — reechilibrarea electrolitică a interstiţiului şi, în consecinţă, a celulei. Deoarece nu conţinutul vascular contează în primul rînd pentru reanimarea celulei şocate, ci *compoziţia spaţiului interstiţial*, numai soluţiile electrolitice — şi nu coloizii — pot fi utile, fiindcă reuşesc să pătrundă în intimitatea ţesuturilor, trecînd frontiera peretelui vascular. În prezent se vorbeşte de o reumplere globală nu a spaţiului intravascular, ci a *spaţiului extracelular*; de aceea administrarea cristaloizilor este urmată de rezultate excelente atunci cînd sînt utilizaţi de la început şi, obligatoriu, în cantităţi mari *(Moss)*.

Cristaloizii trebuie de asemenea să însoţească totdeauna coloizii, deoarece aceştia spoliază hidric şi electrolitic spaţiul interstiţial putînd agrava suferinţa celulară. De aceea administrarea de sînge sau plasmă trebuie „tamponată" cu cantităţi suficiente de cristaloizi.

Cînd se folosesc dextrani — care „storc" în mod violent interstiţiul, datorită presiunii osmotice superioare plasmei — cantităţile de cristaloizi necesare pentru asociere sînt de două ori mai mari decît pentru sînge sau plasmă [96].

Soluţia *Ringer*-lactat pare să reechilibreze cel mai bine spaţiul extracelular; ea nu creşte acidoza lactică (dimpotrivă reuşeşte o repermeabilizare a ciclului *Cori* în ficat) şi nu favorizează hidratarea plămînilor, mai ales dacă i se asociază soluţia de albumină 5%; administrată de la început în cantită-

Scanned with OKEN Scanner

ţile mari — recomandate de *Shires* şi *Moss* — reuşeşte adeseori să evite folosirea sîngelui chiar la marii şocaţi, reducînd bineînţeles şi numărul nedoritelor reacţii post-transfuzionale. Soluţia *Ringer*-lactat îmbunătăţeşte semnificativ efectele coloidale cînd este asociată sîngelui, plasmei sau dextranilor [7, 42, 104].

Soluţiile hipertone. Brooks a comparat efectele a două soluţii hipertone (clorură de sodiu 1,8% şi bicarbonat de sodiu 2,74 %) cu o soluţie salină izotonă şi cu o soluţie de glucoză 10%. Loturile animalelor şocate şi tratate cu soluţia salină izotonă şi glucoză 10%, la fel ca şi animalele-martor, nu au supravieţuit; în schimb au supravieţuit animalele cărora le-au fost administrate soluţii cu osmolaritate dublă faţă de sînge. *Brooks* a interpretat rezultatele ca o dovadă că soluţiile hipertone cresc spaţiul extracelular şi diminuă tulburările echilibrului acidobazic [53]. Alţi autori nu au obţinut aceleaşi rezultate şi consideră că efectele soluţiilor hipertone nu le întrec cu nimic pe acelea ale soluţiilor izotone [35]. Oricum, efectele iritante şi pericolul nefrozei osmotice însoţesc constant soluţiile hipertone. Folosirea lor sub forma *soluţiilor normale* s-a impus însă în practică pentru corectarea, dirijată după ionogramă, a dezechilibrelor electrolitice *(Kragelund, Manafov).*

11.4 MEDICAŢIA REODINAMICA

Medicaţia reodinamică presupune un tratament complex care se adresează receptorilor microcirculaţiei, pompei cardiace, sistemelor de import şi export de fluide şi sîngelui.

11.4.1 MEDICAŢIA RECEPTORILOR α ŞI β

Termenul de agent vasopresor este uneori greşit înţeles, deoarece se consideră astfel drogul care produce clinic creşterea presiunii arteriale. Dar *PA* poate fi mărită fie de vasoconstricţia arterială, fie de sporirea inotropismului cardiac, fie de creşterea fluxului sanguin.

Acţiunea complexă a drogurilor cu efecte hemodinamice are o triplă inserţie:

(i) creşterea ritmului şi a contracţiei miocardice (vezi 11.2.1);

(ii) constricţia arteriolelor şi arterelor (vasele sanguine de rezistenţă);

(iii) constricţia venulelor şi venelor (vasele sanguine de capacitate).

Analizele hemodinamice experimentale ale unei largi categorii de droguri vasoactive au dat posibilitatea împărţirii acestora în două mari grupe, în raport cu efectul predominant al acţiunii farmacodinamice (fig. 11.2).

Prima grupă, α-mimeticele, include drogurile vasopresoare cu acţiune predominant vasoconstrictoare pe vasele de rezistenţă; drogurile din această grupă cresc *PA*, prin sporirea rezistenţei periferice; mărirea rezistenţei periferice duce implicit la creşterea corespunzătoare a travaliului ventriculului stîng. De asemenea, α-mimeticele provoacă scăderea debitului cardiac şi reducerea fluxului sanguin-sistemic.

În a doua grupă sînt cuprinse drogurile β-mimetice, ce au acţiune cardiacă inotropă şi cronotropă pozitivă. Prin administrarea lor sporeşte eficienţa miocardică, iar întoarcerea venoasă creşte, la fel ca şi debitul cardiac, prin liza

Scanned with OKEN Scanner

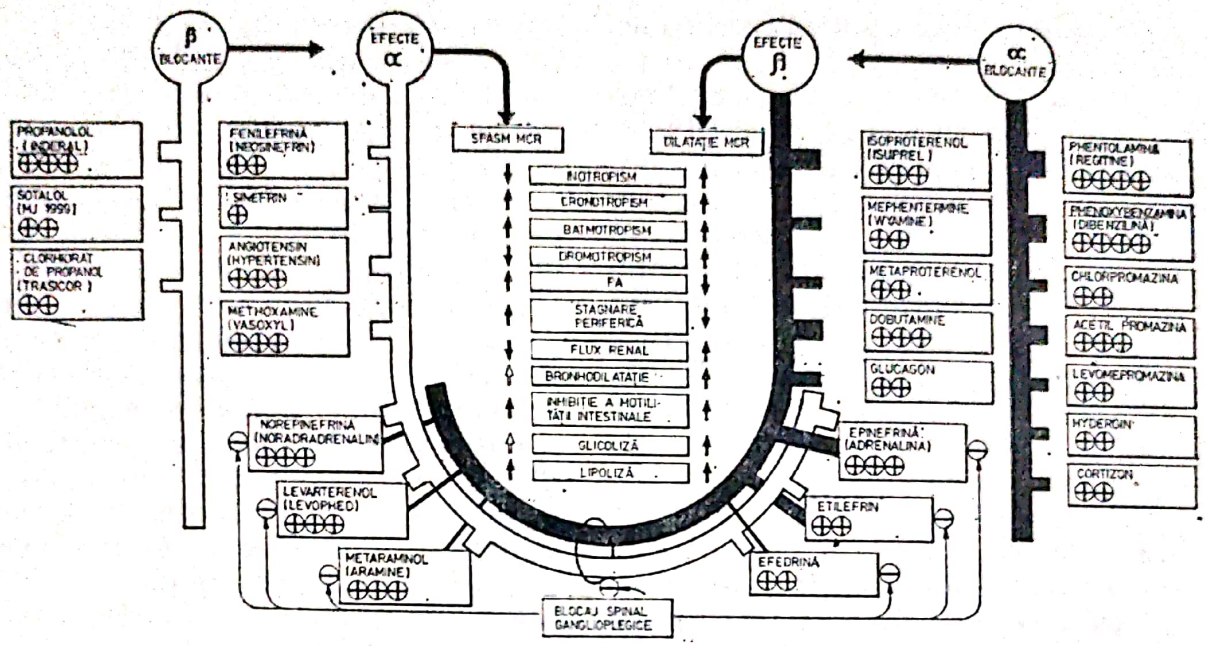


Fig. 11.2. Efectele drogurilor stimulante şi blocante ale receptorilor α şi β adrenergici. Se remarcă faptul că β-blocantele realizează, în general, efecte de tip α, iar α-blocantele, efecte de tip β. În segmentul inferior al figurii sînt plasate cîteva substanţe cu efecte mixte, α şi β, efecte ce pot fi global blocate de ganglioplegice.

spasmului precapilar în microcirculaţie şi prin vasodilataţie.

Dintre agenţii vasopresori utilizaţi clinic, norepinefrina şi aramina au ambele acţiuni, fiind α şi β-mimetice. Cînd sînt folosite în cantităţi mici, acţiunea primară este β-mimetică, iar la doze mari predomină efectul α-mimetic. A mai fost comunicată eficienţa mare a dopaminei în stările de şoc [90, 139].

Indicaţia folosirii vasopresoarelor pentru creşterea performanţei cordului, prin efectul tranzitoriu inotrop pozitiv şi de ameliorare a debitului coronarian, este însă scump plătită printr-o diminuare a debitului sanguin periferic, în special, prin micşorarea spaţiului microcirculaţiei [4, 8, 17, 25, 85, 131].

Acţiunile hemodinamice *periferice* ale drogurilor β-mimetice sînt asemănătoare cu acelea ale drogurilor cu blocaj α-adrenergic (Fenoxibenzamina, Regitina) *(Fitts, Mills, Skinner).*

Reacţia microcirculaţiei la stimulatorii farmacochimici se produce după următoarea schemă :

Arteriolele reacţionează prin constricţie la stimularea β-receptorilor adrenergici şi prin vasodilataţie la stimularea β-receptorilor. În acelaşi fel reacţionează la α şi β-stimulare metaarteriolele, sfincterele precapilare şi pericitele capilarelor. Neavînd decît α-receptori, sfincterele postcapilare nu reacţionează la β-stimulante. Anastomozele arteriovenoase par să fie atît α, cît şi β sensibile *(Foldes, Hardaway, Litarczek).*

Drogurile α-stimulante. Pe plan sistemic, după un efect favorabil foarte pasager, α-mimeticele diminuă întoarcerea venoasă la cord, cresc nevoile de oxigen ale inimii

şi, în final, scad performanţa cordului.

Prin diminuarea perfuziei tisulare, α-mimeticele favorizează instalarea acidozei metabolice şi, în consecinţă, epuizarea sfincterelor pre şi apoi postcapilare urmată de sechestre sanguine în microcirculaţie. Falsa ameliorare generată prin creşterea tranzitorie a *PA* şi a performanţei cordului este astfel contracarată de efectele dezastruoase asupra microcirculaţiei produse în organele vitale, în special de vasoconstricţia renală, însoţită apoi de oligoanurie.

Considerentele menţionate au făcut ca α-mimeticele să fie din ce în ce mai puţin utilizate şi chiar excluse de către unii practicieni din tratamentul şocului [135, 155, 157].

Unele insuficienţe circulatorii vasogene (hipotensiuni prin supradozare de droguri inhalatorii sau cele din colapsul anafilactic) pot fi combătute prin administrarea de α-mimetice, dar numai atît cît este necesar pentru creşterea *PA* la valori cvasinormale (100-110 mm Hg). Stimularea α poate fi utilizată uneori şi pentru efectul antiflogistic în şocul bacterian *(Wosornu).*

Pentru scurte perioade de timp, şi numai cînd lipsesc soluţiile de perfuzat, α-mimeticele mai pot fi administrate unor răniţi în colaps, care trebuie foarte repede evacuaţi la unităţi specializate. Folosirea α-mimeticelor în situaţii excepţionale va respecta următoarele obligaţii :

(i) vor fi administrate numai pentru perioade scurte de timp ;

(ii) vor fi însoţite sau urmate imediat de infuzie volemică ;

(iii) lipsa de răspuns trebuie să determine abandonarea lor, nu creşterea dozelor ;

(iv) în momentul cînd s-au procurat substanţe de substituţie volemică se sistează imediat administrarea de α-mimetice.

Drogurile α-blocante sînt indicate îndeosebi în fazele de şoc tardiv şi refractar, deoarece în aceste stadii terapia volemică nu mai reuşeşte să amelioreze singură perfuzia microcirculaţiei, care este aproape exclusă din sistemul circulator prin instituirea zăvoarelor sfincteriene pre şi postcapilare. Drogurile α-blocante cunoscute (Dibenamina, Fenoxibenzamina, Levomepromazina, Hyderginul) deschid ecluza microcirculaţiei şi ameliorează fluxul tisular, facilitînd reluarea schimburilor nutritive şi a metabolismului celular. Terapia cu α-blocante se administrează obligatoriu împreună cu lichide în mari cantităţi, ce au rolul de a umple vasele şi de a ameliora fluxul în microcirculaţie.

Scăderea valorilor *PA* ce apare după α-litice trebuie rapid corectată prin creşterea cantităţii de macromolecule, pînă la atingerea nivelului tensional normal. Împreună cu coloizii, α-blocantele sporesc fluxul în microcirculaţie prin abolirea vasoconstricţiei, creşterea debitului cardiac şi prin ameliorarea indirectă a muncii cordului.

În afara α-blocantelor cu acţiune îndelungată (Dibenamină, Fenoxibenzamină), o largă folosinţă au α-blocantele cu acţiune temporară, cum sînt Hyderginul şi Levomepromazina. Folosirea Hyderginului (în doze de 0,3 mg), şi Levomepromazinei (doze de 2-5 mg repetate pînă la obţinerea efectului dorit) a dat rezultate clinice spectaculoase, comparabile cu acţiunea dibenzili-

Scanned with OKEN Scanner

nei (10 mg în doze crescînde pînă la 70-100 mg) [87, 104, 157].

În practică, şocaţii care nu răspund la simpla substituţie cu fluide pot fi trataţi cu doze fracţionate şi diluate de Levomepromazină (2-5 mg), intravenos. Levomepromazina acţionează imediat, mărind patul vascular şi ameliorînd perfuzia tisulară. Dacă administrarea α-blocantului nu se face concomitent cu refacerea corectă a volemiei, se constată scăderea suplimentară a *PA*. Volumul soluţiilor coloidale care trebuie administrate odată cu α-liticele depăşeşte uneori 25 ml/kg corp [112]. *La această cantitate de coloizi se adaugă volume duble sau triple de cristaloizi.*

Administrarea concomitentă a α-blocantelor şi a masei circulante macromoleculare ameliorează evident starea generală a bolnavului, extremităţile se încălzesc, dispare paloarea şi cianoza, cedează tahicardia şi tahipneea, iar diureza creşte ca rezultat al îmbunătăţirii filtrării glomerulare. Dacă stadiul şocului nu este atît de avansat încît să prejudicieze integritatea histofuncţională celulară, organele îşi reiau funcţiile metabolice, datorită ameliorării perfuziei tisulare şi spălării deşeurilor acide acumulate.

Drogurile β-stimulante sînt folosite larg în tratamentul şocului, atît pentru efectele lor cardiace, cît şi pentru cele periferice. Principalii stimulatori farmacochimici ai receptorilor β-adrenergici sînt : izopropilnorepinefrina (Isuprel, Aleudrina) şi orciprenalina (Alupent). Asupra inimii, stimulatorii β au acţiune cronotrop, inotrop, batmotrop şi dromotrop pozitivă ; asupra periferiei produc vasodilataţie în sectorul microcirculaţiei cu ameliorarea fluxului efectiv tisular şi a activităţii enzimatice intracelulare.

Administrarea intravenoasă a Isuprelului determină diminuarea rezistenţei vasculare periferice şi sporirea debitului cardiac cu 50% [8, 46, 157]. Concomitent se produce şi o creştere a fluidului circulant, prin modificarea volumului sanguin stocat în viscere sau la periferie. După administrarea Isuprelului ritmul cardiac creşte, atingînd 120-130 bătăi/minut. Dacă se asociază cu soluţii cristaloide polielectrolitice, Isuprelul creşte fluxul renal şi ameliorează filtrarea renală. În şocul cardiogen efectul terapeutic al Isuprelului este evident : creşte *PA*, scade *PVC* şi sporeşte debitul urinar. Utilizat în blocul total atrioventricular cu sindrom *Adams-Stokes* sau în bradicardiile severe, Isuprelul dă rezultate spectaculoase. Deşi este un stimulant deosebit de puternic pentru fibra cardiacă, Isuprelul nu conduce la necroze cardiace, aşa cum au afirmat unii autori [5, 137]. Dozele uzuale administrate intravenos sînt : 0,2 mg pentru Isuprel şi 0,5-1 mg pentru Alupent, doze ce pot fi repetate. Isuprelul nu poate fi administrat decît dacă ritmul cardiac este sub 120 bătăi/minut. Isuprelul reduce în parte efectele şocului bacterian. Eficienţa drogului se datoreşte blocării vasoconstricţiei induse de endotoxină. Considerînd şi acţiunea de îmbunătăţire a travaliului cardiac produsă de Isuprel, se explică ameliorarea clinică evidentă a stării bolnavului.

Deoarece Isuprelul determină creşterea patului vascular — ca şi în cazul α-blocantelor — se impune administrarea corespunzătoare de lichide volemice. Spre deosebire de α-blocante, Isuprelul creşte returul

Scanned with OKEN Scanner

venos la cord şi sporeşte tonusul şi ritmul cardiac, acţiuni hemodinamice favorabile în şoc.

Asupra presiunii sanguine Isuprelul acţionează în funcţie de doză. Dozele mici au efect sistolic minim, dar scad substanţial presiunea diastolică. Administrarea în situaţiile de hipotensiune cu scăderea debitului cardiac produce creşterea presiunii sistolice şi diastolice. După administrarea Isuprelului debitul urinar creşte, iar insuficienţa cardiacă consecutivă acţiunii toxinelor este ameliorată. În concluzie, Isuprelul creşte presiunea sistolică şi o scade pe cea diastolică, reduce rezistenţa periferică, sporeşte ritmul cardiac şi creşte debitul urinar. Isuprelul nu a dat însă rezultate în edemul pulmonar acut şi în insuficienţa renală acută [157].

O asociere favorabilă, mai ales în şocurile hemoragice şi bacteriene, poate fi aceea dintre un β-stimulant (Isuprel) şi un precursor catecolaminic (dopamina). Pe lîngă efectul inotrop pozitiv, sinergic cu al dopaminei, Isuprelul asigură o vasodilataţie splanhnică, iar dopamina o vasodilataţie electivă a microcirculaţiei renale [6].

Drogurile β-blocante. Teoria patogenică a lui *Berck* privind β-excitaţia excesivă din stările de şoc (cu efect de şunt al hematozei pulmonare) a îndemnat pe unii autori să folosească β-blocantele, mai ales în şocul septic. Dintre β-blocantele cunoscute în prezent amintim: diclorizoprotetenolul, pronetalolul, chorhidratul de oxiprenolol (Trasiocl) şi propanolonul (Inderal), ultimul fiind mult utilizat în clinică.

Substanţele β-blocante au o mare specificitate: ele împiedică efectele inotrop şi cronotrop pozitive ale epinefrinei şi efectul cronotrop pozitiv al Isuprelului. Acţiunile β-blocantelor asupra inimii se datoresc mai ales efectelor specifice simpatolitice [6, 27, 66, 124]. Inderalul administrat intravenos produce bradicardie, cu scăderea debitului cardiac şi diminuarea consumului miocardic de oxigen; dozele uzuale sînt de 1-2 mg, repetate la nevoie sub controlul pulsului şi a *PA.* Unii autori recomandă 5 mg Inderal la fiecare 6-12 ore [44]. Se pare că este indicată administrarea Inderalului în şocul cardiogen din infarctul miocardic, ca şi în şocul hemoragic (în fazele avansate), asociat cu atropină, glucoză, digitală şi alcalinizante [28].

11.4.2 CARDIOTONICELE ŞI DIURETICELE

Cardiotonicele. Dacă în evoluţia şocului cordul dă semne de insuficienţă congestivă (cu *PVC* peste limitele normale) este indicată administrarea intravenoasă a unui preparat digitalic. Adeseori reducerea performanţei cardiace este rezultatul hipovolemiei, scăderii debitului coronarian, hipoxiei şi acidozei metabolice miocardice. În aceste situaţii reumplerea volemică, oxigenoterapia şi administrarea bicarbonatului de sodiu trebuie să preceadă tratamentul digitalic. Aşadar, corectarea hipovolemiei va scădea *PVC,* prin *îmbunătăţirea performanţei cardiace.* După ce iniţial s-au administrat 0,4-0,6 mg Lanatosid *C,* drogul se reinjectează la intervale de 6 ore; ulterior doza se reduce la 0,2-0,4 mg. În stările grave de insuficienţă miocardică doza iniţială se poate creşte la 0,8 mg; efectele — scăderea *PVC,* creşterea *PA* şi semnele de amelio-

Scanned with OKEN Scanner

rare a fluxului în microcirculaţie — trebuie să apară imediat. Coronarodilatatoarele elective pot fi utile.

Diureticele. În stările de şoc diureticele sînt utilizate ori de cîte ori este iminentă instalarea insuficienţei renale acute sau supraîncărcarea volemică, cu sau fără edem pulmonar acut. Soluţia de manitol 10% poate fi administrată rapid şi în cantităţi relativ mari (500 ml în 30 minute). Pe lîngă faptul că produce diureză osmotică şi scade viscozitatea fluidului intratubular, motiv pentru care se asociază cu Dextranul-40, manitolul este şi un *plasmoexpander* — scade hematocritul dar nu şi sodemia [117]. Pentru *combaterea stării de antidiureză* (hipersecreţia de aldosteron şi de *ADH*) care însoţeşte şocul s-a recomandat combinaţia Dextran-40 + manitol (cele două soluţii îşi potenţează însă efectul negativ al inducerii nefrozei osmotice (vezi 10.3). Ulterior, pentru contracararea hiperaldosteronismului ar fi utile drogurile antialdosteronice. Diureticele cu acţiune rapidă, administrate intravenos (Flurosemidul, acidul etacrinic), s-au dovedit în practică superioare manitolului [18, 138]. În plus, trebuie reamintit efectul saliureticelor de normalizare a gradientului electrolitic al peretelui arteriolar, în special pentru Na^+, cu mişcarea reactivităţii şi a tonusului intrinsec al reţelei microcirculaţiei.

11.4.3 MEDICAŢIA ECHILIBRULUI COAGULOLITIC (vezi şi 12.1)

În stările de şoc episodul *CID* este veriga patogenică întotdeauna prezentă şi agravantă (vezi 7.4.2). Menţinerea fluidităţii normale a sîngelui presupune prevenirea sau tratarea *CID*, precum şi a efectelor sale: coagulopatia de consum şi fibrinoliza, înţelese în cadrul larg al proteolizei. Pentru tratarea perturbaţiilor echilibrului coagulolitic nu există teste de certitudine, ci numai probe orientative. Trombelastograma nu oferă date privind aspectele cantitative ale procesului coagulolitic.

Utile în practică sînt coagulograma, trombocitemia şi determinarea fibrinogenului, probe care, repetate, pot surprinde declanşarea *CID* şi a fibrinolizei. În plus, trebuie întotdeauna calculat şi efectul diluţional al coloizilor şi chiar al cristaloizilor. Dilema clasică nu a fost încă rezolvată practic: să se administreze şi ε-*ACA* odată cu heparina (pentru a bloca acţiunea stimulantă a acesteia faţă de fibrinoliză) sau să se rişte grăbirea apariţiei *CID* dînd un antifibrinolitic? În orice caz virajul de la hiper la hipocoagulabilitate (surprins prin determinarea repetată a timpului de coagulare) este un indiciu sigur al consumării episodului *CID*.

Tratamentul CID se face în primul rînd patogenic, prin ameliorarea fluxului microcirculaţiei, administrînd fluide şi α-blocante. Rheomacrodexul, favorizînd aportul de sarcini electronegative, acţionează şi prin efectul său anti-*sludge*.

Heparina administrată în doze mari în stadiile precoce ale şocului experimental reduce letalitatea; în stadiile tardive, cînd procesul *CID* s-a instalat, heparina nu mai influenţează evoluţia şocului [59]. Utilizarea heparinei — în doze active — trebuie aşadar instituită precoce.

Scanned with OKEN Scanner

Riscurile hemoragiei prin supradozaj heparinic nu sînt în mod real prea mari; dacă hemoragia se produce avînd acest motiv, ca antidot eficient se poate folosi sulfatul de protamină.

Heparina îşi exercită acţiunea prin următoarele mecanisme:

(i) antitrombinic — inhibînd acţiunea trombinei de transformare a fibrinogenului în fibrină;

(ii) antiprotrombinic — împiedicînd transformarea protrombinei în trombină (datorită faptului că stopează ambele acţiuni, heparina are şi efect antitromboplastinic);

(iii) activator al sistemului fibrinolitic.

Heparina este inactivată de acidoză şi nu previne aglutinarea şi dezintegrarea plachetelor, neputînd stopa veriga-cheie a instalării *CID*, mai ales în şocul bacterian (vezi 12.3).

Administrată intravenos în doză de 1 mg/kg corp, heparina devine activă plasmatic în 15-30 minute şi-şi menţine eficienţa timp de 4 ore, interval după care doza se repetă (doza pe zi este de 6 mg/kg corp). La prima injecţie se introduc 75 mg, deoarece o parte din cantitatea iniţială se fixează pe proteine şi plachete. Efectul heparinei este controlat prin dublarea timpului *Howel* sau *White*, ca şi a timpului de trombină şi protrombină. Imediat după prima injecţie intravenoasă se instalează o perfuzie cu 100-150 mg heparină la 500 ml soluţie glucozată (10 picături pe minut). La 15-30 minute se administrează 5 g fibrinogen şi apoi sînge proaspăt sau plasmă, dacă prelungirea timpului de coagulare ne îndreptăţeşte să considerăm că s-a petrecut un episod *CID*. Deoarece la *pH* = 7,2 se instalează *CID*, chiar în prezenţa heparinei [59], combaterea acidozei (prin ameliorarea fluxului şi prin alcalinizare) este obligatorie pentru a preveni *CID*.

Datorită consumării în *CID* a calciului, acesta se poate administra cu prudenţă în doze mici şi repetate, în special cînd *PA* nu creşte, iar *PVC* este ridicată.

Accidentele terapiei cu anticoagulante sînt din ce în ce mai frecvente (1-10%). Ele pot fi *nehemoragice* (intoleranţă gastrică, erupţii, alopecie, artralgii, dermatită exfoliatrice etc.) ori *hemoragie*, care, la rîndul lor, pot fi *minore* (echimoze, epistaxis, gingivoragii, hematurii) sau *majore* (hematemeze şi melene, hemoragii seroase intraparietale la tubul digestiv, cerebrale, retroperitoneale sau în glandele suprarenale şi hipofiză) [16, 89]. O modalitate nouă de prevenire a supradozajelor pentru antivitaminele K ar fi dozarea protrombinei, deoarece determinarea timpului *Quik* are imperfecţiuni binecunoscute [113].

Fibrinoliticele nu sînt uşor de manevrat, lipsind deocamdată o experienţă clinică suficientă; s-a comunicat numai utilizarea sporadică a heparinei asociată cu streptokinază sau urokinază.

Tratamentul fibrinolizei se efectuează prin transfuzii de sînge proaspăt sau cu fibrinogen (fracţiunea I *Cohn*), în cantitate de 3-6 g (uneori chiar 8-20 g), asociat cu cortizon sub formă de hemisuccinat (300 pînă la 1 000 mg) şi cu inhibitori plasmatici, proveniţi din pancreas şi parotidă, sau cu inhibitori sintetici.

Inhibitorii *parotidieni şi pancreatici* neutralizează moleculă cu mo-

Scanned with OKEN Scanner

leculă plasmina. Există două produse cu efect antiplasminic major :
(i) inhibitorul lui *Kunitz-Northrop*, extras din pancreas (Iniprol) ;
(ii) inhibitorul lui *Frey-Werle*, extras din parotidă (Zymofren, Trasylol).

Inipirolul se administrează în cantităţi de 5 000 000-10 000 000 unităţi inhibitorii de peptidază, iar Zymofrenul în cantităţi de 500 000-750 000 unităţi inhibitorii de kalicreină, dacă fibrinoliza a fost confirmată prin probele de laborator. Aceşti inhibitori au o acţiune mai largă, ei inactivînd tripsina, kalicreina, chimotripsina şi plasmina. Întrucît au o durată de acţiune foarte scurtă, ei se administrează prin perfuzie continuă [4, 53, 96].

Inhibitorii de sinteză. Acidul epsilon aminocaproic (*ε-ACA*), inhibă procesul de transformare a plasminogenului în plasmină şi se opune activării plasminogenului de către activatorii de origine tisulară (urokinază) sau bacteriană (streptokinază). Acest acid poate fi utilizat profilactic în chirurgia de exereză pulmonară, prostatică, genitală. În formele de fibrinoliză supraacută se pot folosi intravenos doze de 8-12 g în 24 ore (0,20-0,50 g/kg corp), iar în formele fruste, de 4-8 g [59].

11.5 REECHILIBRAREA CELULARĂ

Reechilibrarea celulară porneşte de la cunoaşterea oscilaţiilor metabolice ale liniilor enzimatice în celula şocată (vezi 8 şi 9.3). Interpretarea biofizică a dinamicii celulei de şoc a permis să se stabilească cîteva momente de inflexiune terapeutică, care obligă modificara radicală sau, uneori, chiar inversarea gesturilor farmacoterapeutice (vezi 9.6). De-a lungul capitolelor anterioare s-au făcut frecvente referiri asupra unor droguri cu acţiune intracelulară.

11.5.1 MEDICAŢIA METABOLICĂ

Medicaţia metabolică tinde să restabilească echilibrele catenelor enzimatice. Şcoala franceză, iniţiatoarea acestei *terapii celulare*, a comunicat şi primele rezultate clinice [75, 76, 77, 78]. Administrarea dihidroxiacetonei (pentru a reanima glicoliza), acetazolamidei (pentru refacerea cantităţii de gaz carbonic tisular) şi a alcalinizantelor, asociate cu substanţe reducătoare şi antibiotice sterilizante ale florei intestinale, a condus la peste 50-60% din cazuri la supravieţuiri din stări de şoc altfel fatale. Dar acest tratament se adresează şocului tardiv şi îşi are justificarea într-o adevărată inversare a situaţiei : glicoliza, la început exagerată endogen, trebuie în final susţinută terapeutic.

Dealtfel paradoxurile terapeutice privesc însăşi mesagerii chimici de alertă ai şocului : catecolaminele. Fără îndoială că eliberarea, iniţial crescută, de catecolamine ajută la traversarea momentelor critice imediate de şoc. Dar această reacţie este exagerată atît pe microcirculaţie (prin stimulare α), cît şi pe liniile metabolice (prin stimulare β). În stadiul de şoc reversibil precoce trebuie să fie moderată hipercatecolaminemia, prin interferarea efectelor sale cu α-litice şi chiar β-litice. Dozele mari de cortizon ajută şi ele la această „moderare". Evoluţia stării de şoc modifică însă repede evenimentele şi gesturile terapeutice iniţiale nu mai sînt utile. Hiperglicoliza stagnează şi mi-

Scanned with OKEN Scanner

crocirculaţia este colmatată cu cheaguri. În stadiile de şoc reversibil tardiv şi refractar nu mai are rost să temperăm glicoliza şi nici să desfacem numai spasmul precapilar, în spatele căruia persistă cheagurile; de această dată se impune reactivarea glicolizei, stimularea ciclului *Krebs* şi lizarea cheagurilor.

Dihidroxiacetona poate ajuta glicoliza, iar creşterea concentraţiei gazului carbonic poate stimula ciclul *Krebs*. Combaterea acidozei şi fibrinoliticele pot refluidifica mediul circulant, iar cortizonul, de mare folos şi în această fază, stabilizează în special funcţiile membranare, de a căror calitate depinde întregul laborator celular.

În plus, în stadiile tardive de şoc intervine marele paradox: devin necesare însăşi catecolaminele, dar nu în exces şi nici pentru efectele lor vasculare, ci mai ales pentru eficienţa lor metabolică energogenă, deoarece sursa de entropie endogenă tinde să cedeze în metabolismul celular *(Massion)*.

În acest stadiu este obligatorie sincronizarea următoarelor măsuri terapeutice: administrarea de precursori ai sintezei catecolaminelor (dopa, dopamină şi, cel mai bine, *L*-tirozină), de inhibitori ai monoaminooxidazei (pentru a sista catabolismul catecolaminelor) şi de ganglioplegice sau neuroplegice (pentru a întrerupe efectul adrenergic pe fibra musculară netedă) (vezi 8.3.6).

Corectarea biochimică a *p*H-ului este un tratament secundar, s-ar putea spune *simptomatic*. Repermeabilizarea microcirculaţiei este tratamentul *patogenic* real.

Tamponarea se poate obţine cel mai eficient cu *THAM*, soluţie 0,3 M. Cele 36 mg la 1 000 ml apă distilată oferă un *p*H de 8,3 şi se administrează pe intervalul de 120-180 minute, cu monitorizarea obligatorie a *p*H-ului arterial şi venos, a $P_a CO_2$, a glicemiei şi a electrolitemiei. *THAM*-ul este 30% ionizabil, combătînd astfel acidoza intracelulară, provoacă hipoglicemie, hipopotasemie, precum şi depresiune respiratorie şi este şi un diuretic osmotic. Dacă nu poate fi administrat cu o urmărire atentă este mai bine să se utilizeze bicarbonatul de sodiu.

Formula lui *Byrne* de administrare a *THAM*-ului este:

$$\text{numărul mEq-ilor de } THAM = 0{,}3 \times \left[\begin{array}{l}\text{greutatea}\\ \text{corporală}\\ \text{în kg}\end{array}\right] \times \left[\begin{array}{l}\text{mEq de}\\ \text{bicarbonat}\\ \text{deficitar}\end{array}\right].$$

Soluţia bicarbonată de sodiu este izotonă (1,4%) sau hipertonă (8,4%). Ultima soluţie este normală (1 ml sol. $NaHCO_3$ 8,4% = 1 mEq sodiu sau bicarbonat) şi se poate administra dirijat după ionogramă, conform formulei: (mEq bicarbonat deficitar) × (spaţiul hidric extracelular al organismului în litri) = ml soluţie $NaHCO_3$ 8,4% de administrat.

11.5.2 CORTICOTERAPIA

În doze mici şi medii (100-500 mg zilnic) cortizonul îşi exercită în special acţiunea sa de activare a metabolismului glucidic (neoglucogeneză şi favorizare a fosforilărilor), ceea ce permite şi musculaturii netede vasculare să facă faţă unei contracţii susţinute. Aceste doze pot reface reactivitatea arteriolelor şi a sfincterelor precapilare la catecolamine.

Scanned with OKEN Scanner

În doze mari (3-5 g zilnic) cortizonul are acțiune α-blocantă, producînd liza spasmului microcirculației (Lillehei). Datorită efectului α-blocant cortizonul este mult folosit în stadiile grave de șoc care evoluează cu vasoconstricția microcirculației, scăderea debitului cardiac și a *PVC* [83, 84, 85, 116]. Administrarea cortizonului în doze masive impune asocierea unor mari cantități de fluide. Aceste doze mari de cortizon nu au și efecte nocive cînd sînt folosite pentru 48-72 ore (vezi 4.10.1).

Megadozele de hormoni steroizi (30-50 mg/kg corp) au și o inserție intracelulară intimă, ce întrece în eficiență efectul de spălare pe care-l realizează, deschizînd microcirculația [125]. Pe lîngă introducerea aminoacizilor în reacțiile neoglucogenezei, steroizii favorizează în hepatocit și neoglucogeneza din lactat, asigură cuplarea fosforilării cu dehidrogenările și refacerea *ATP*-ului, opunîndu-se acțiunii glicolitice și lipolitice exercitate de epinefrină. Dar, în afară de repermeabilizarea unor căi anabolice și de moderare a celor catabolice, corticoizii au și un efect stabilizator fundamental: *refac selectivitatea și polaritatea membranelor celulare* [23]. Stabilizarea sacilor lizozomiali este unul dintre argumentele principale ale utilizării hormonilor steroizi în mari cantități, în aproape toate stările de șoc. Cu aceste efecte, îndelung verificate experimental, megadozele de cortizon au căpătat și validarea clinică, crescînd cu 20-25% frecvența supraviețuitorilor din stări de șoc altădată considerate refractare la tratament [83, 116, 125, 143].

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ATIK, M., *Dextran 40 and Dextran 70*, Arch. Surg., 1970, *94*, (5), 664—672.
2. BĂNDILĂ, T., N. CAFRIȚĂ, A., TEODORESCU, EXARCU, LUIZA, MARINESCU, Ș., *Profilaxia complicațiilor majore în urgențele medico-chirurgicale*, Consfătuirea de medicină militară, București, 23 -24. Decembrie 1976. 741—749.
3. BĂNDILĂ, T., *Rolul terapiei intensive în timpul catastrofelor naturale*, Simpozionul național de A.T.I., Oradea, 3—5 iunie 1977.
4. BĂNDILĂ, T. *Probleme de anestezie-reanimare în condițiile aglomerărilor de răniți*, Simpozion, Brașov, aprilie 1978.
5. BARNER, H. B., JELLINEK, H., KAISER, G. C., *Effects of Isoproterenol Infusion on Myocardial Structure and Composition*, Amer. Heart. J., 1970, *79*, (2), 237—243.
6. BAUE, E. A., IONESCU, F. E., PARKINS, M. W., *The Effects of Beta-adrenergic Receptor Stimulation on Blood Flow, Oxidative Metabolism and Survival in Haemorrhagic Shock*, Ann. Surg., 1968, *167*, (3), 403—412.
7. BAXTER, R. C., CANIZARO, C. P., CARRICO, J. C., SHIRES, T. G., *Fluid Resuscitation of Haemorrhagic Shock*, Postgrad. Med., 1970, *68*, (3), 95—99.
8. BELL, G., *The Effect of Noradrenaline and Phenoxybenzamine on the Renal Response to Haemorrhage*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *130*, (5), 813—820.
9. BERGAN, F., *Traumatiske karskader*, *T. Norske Laegeforen*, 1970, *90*, (9b), 938—944.
10. BERGER, R. L., *Pulmonary Embolectomy for Massive Embolization*, Amer. J. Surg., 1971, *121*, (4), 437—441.
11. BERK, J. L., *Monitoring the Patient in Shock, What, When and How ?*, Surg. Clin. N. Amer., 1975, 55 (3), 713—720.
12. BERK, J. L., *Use of Vasoactive Drugs in the Treatment of Shock*. Surg. Clin. N. Amer., 1975, 55, (3), 721—728.
13. BERKUTOV, A. I., *Voenno-polevaia Hirurgia*, Izdatelstvo Meditina, Moskva, 1968.

Scanned with OKEN Scanner

14. BILLY, L. J., AMATO, J. J., RICH, N. M., *Aortic Injuries in Vietnam*, Surg., 1971, *70*, (3), 385—391.
15. BLAIR, E., OLLODART, R., ATTAR, S., COWLEY, A. R., *Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Experimental Shock*, Amer. J. Surg., 1965, *110*, (3), 348—354.
16. BLANC, M., MICHIELS, R., BEAUFILS, J. P., JUSTRABO, E., *Les hématomes bilatéraux des glandes surrénales. Complication du traitement anti-coagulant à propos d'une nouvelle observation anatomoclinique*, Sem. Hôp., 1968, *44*, (5), 302—307.
17. BRÂNZEU, P., *Tratamentul stărilor de şoc*, I.M.F. Timişoara, 1971.
18. BONSOM, R., BOURDAIS, A., THIRE, P., *Les dangers des perfusions itératives de mannitol chez l'insuffisant rénal*, Anesth. Anal. Réan., 1970 27, (5), 843—854.
19. BROWN, R. F., BINNS, J. H., *Missile Injuries in Aden, 1964—1967*, Injury, 1970, *1*, (4), 293—302.
20. CAFRIŢĂ, A., BĂNDILĂ, T., GIURGIU, T., STRÎMBEANU, I., SAFTA, T., SURDULESCU, S., PLEŞCA, M., *Ganglioplegicele în şoc*, Revista sanitară militară, 1965, *LXI*, 84.
21. CAREY, J. S., SCHARDSCHMIDT, B. F., CULLIFORD, A. T. *Hemodynamic, Effectiveness of Colloid and Electrolyte Solutions for Replacement of Simulated Operative Blood Loss*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *131*, (4), 679—686.
22. CAREY, J. S., *Physiologic Hemodilution: Interrelationships between Hemodynamics and Blood Volume after Acute Blood Loss*, Ann. Surg., 1973, *178*, (1), 87—94.
23. CARTER, W. J., THOMAS, S .C., Jr., *Circulatory Response to Pharmacologic Levels of Hydrocortisone*, J. Surg. Res., 1970, *10*, (3), 437—442.
24. CHAVES, P .C., *Hemorragia digestiva*, Rev. Med. Estado Da Guanabara, 1970, *37*, (2), 165—189.
25. CHIOTAN, N., CRISTEA, I., *Şocul*, Editura medicală, Bucureşti, 1968.
26. CIESIELSKI, L., TROJANOWSKI, W., ZIELINSKI, A., *Bleeding Following Abdominal Surgery*, Pol. Przegl. Chir., 1970, *42*, (12), 1797—1802.
27. CLAUPF, R., *Applications thérapeutiques des agents bétabloquants du sympathique*, Presse Méd., 1967, 75, (32), 1651—1653.
28. COHN, J. N., *Treatment of Shock Following Myocardial Infarction*, Wisconsin Med. J., 1970, *69*, (2), 118—120.
29. COLLINS, J. A., SIMMONS, R. L., JAMES, P. M., *Acid Base Status of Seriously Wounded Combat Casualties: II. Resuscitation with Stored Blood*, Ann. Surg., 1971, *173*, (1), 6—18.
30. CURELARU, I., *Interesul miniventilatoarelor pentru anestezie*, Viaţa medicală, 1971, *18*, (2), 71—76.
31. DANIELSON, R. A., *Differential Diagnosis and Treatment of Oliguria in Post-Traumatic and Postoperative Patients*, Surg. Clin. N. Amer., 1975, *65*, (3), 697—711.
32. DAVIS, H., *Pathology of Intractable Shock in Man*, Arch. Surg., 1967, *95*, (1), 44—48.
33. DEZOTEUX, H., VINCENEUX, P., *Les corticoides en médecine d'urgence*, Maroc Méd., 1969, *49*, (527), 519—521.
34. DIETHRICH, E. B., LIDDICOAT, J. E., DeBAKEY, M. E., *Cardiac Preservation*, Bull. Soc. Int. Chir., 1970, *29*, (4), 257—260.
35. DILLON, J., LYNCH, L. J., MYERS, R., BUTCHER, H. R., MOYER, C. A., *A Bioassay of Treatment of Haemorrhagic Shock. I. The Roles of Blood, Ringer's Solution with Lactate and Macromolecules (Dextran and Hydroxyethyl Starch) in the Treatment of Haemorrhagic Shock in the Anesthetized Dog*, Arch. Surg., 1966, *93*, (4), 537—555.
36. DIOMI, P., ERICSSON, L. E., J., MATHESON, A. N., *Effects of Dextran 40 on Urine Flow and Composition during Renal Hypoperfusion in Dog with Osmotic Nephrosis*, Ann. Surg., 1970, *172*, (5), 813—824.
37. DIOMI, P., MATHESON, A. N., NORMAN, J. N., SHEARER, J. R., *The Renal Response to Dextran 40 in Dogs with Renal Artery Constriction*, Surg., 1971, *69*, (2), 256—262.
38. DOR, V., NOICLERC, M., CUAVIN, G., MERMET, B., KREITMANN, P., LEONARDELLI, M., AMOROS, J. F., *Les traumatismes graves du thorax. Place de l'ostéosynthèse dans leur traitement*, La Nouv. Presse Méd., 1972, *1*, (8), 519—524.
39. DUCLUZEAU, R., *Les intoxications barbituriques aiguës. À propos de 1012 observations du service de toxicologie clinique de Lyon*, Masson, Paris, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

40. EASTCOTT, H. G. G., *Arterial Surgery*, Pitman Medical, London, 1969.
41. EBERT, P. A., *Shock and Haemorrhage*, Butterworth, London, 1970.
42. FILIPESCU, Z., CURELARU, I., *Echilibrarea funcțională a bolnavilor în urgență*, Editura medicală, București, 1963.
43. FLORENT, C., COUSIN, M. T., VOURC'H, G., *Réanimation cardiorespiratoire d'urgence. Étude de 69 cas*, Anesth. Anal. Réan., 1970, *27*, (4), 541—592.
44. FITTS, T. C., *Vasoactive Drugs in Treatment of Shock*, Postgrad. Med., 1970, *48*, (3), 105—109.
45. FONTAINE, R., FONTAINE, J. L., *La thrombectomie dans les thromboses veineuses iliofémorales aiguës*, J. Méd. Strasbourg, 1970, *1*, (5), 369—379.
46. GAVRILESCU, S., STREJAN, C., POP, T., COTOI, S., VOICULESCU, V., *Utilizarea unor β-adrenergici în tratamentul stărilor critice ale aparatului cardiovascular*, Medicina internă, 1970, 22, (10), 1201—1215.
47. GEOCARIS, T. V., QUEBBEMAN, F., DEWOSKIN, R., MOSS, G. S., *Effects of Gram-Negative Eudotoxemia on Myocardial Contractility in the Awake Primate*, Ann. Surg., 1973, *178*, (6), 715—720.
48. GIBBEL, O., HORATZ, K., *Behaviour of Blood Volume and its Components after Replacement with Dextran and Gelatin Plasma Substitutes Following Bleeding in the Healthy Young Male*, Bil. Haemat., 1969, *33*, (2), 171—183.
49. GREENE, M. A., *Physiology of Spinal Anesthesia*, Williams an Wilkins Co., Baltimore 1969.
50. GROVER, F. L., NEWMAN, M. M., PATON, B. C., *Beneficial Effect of Pluronic F 68 on the Microcirculation in Experimental Shock*, Surg. Forum, 1970, *21*, (1), 30—32.
51. GRÖNWALL, A., *Dextran and its Use in Colloidal Infusion, Solution*, Almquist and Wiksell, Uppsala, 1957.
52. GRUBER, U. F., ALLÖGWER, M., *Infusion Therapy in Surgery*, Triangle, 1968, *8*, (7), 273—283.
53. GRUBER, U. F., *Blood Replacement*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1969.
54. GRUBER, U. F., *Dextran and the Prevention of Postoperative Thromboembolic Complications*, Surg. Clin. N. Amer., 975, 55, (3), 679—685.
55. HABIF, D. V., DEBBAS, E., MIGNE, J., NAHAS, G. G., *A Balanced Fluid Gelatin for the Treatment of Haemorrhage*, Ann. Surg., 1971, *173*, (1), 85—90.
56. HAGBERG, S., HALJAMÄE, H., RÖCKERT, H., *Schock Reactions in Skeletal Muscle : IV. Effect of Hypothermic Treatment on Cellular Electrolyte Responses to Haemorrhagic Shock*, Acta Chir. Scand., 1970, *136*, (1), 23—28.
57. HALLER, Jr. J. A., TALBERT, J. L., *Trauma Workshop Report : Trauma in Children*, J. Trauma, 1970, *10*, (11), 1052—1054.
58. HANDIN, R. I., VALERI, C. R., *Improved Viability of Frozen Platelets*, Program of the 24-th Annual Meeting Chicago, September, 1971.
59. HARDAWAY, R. M., *Syndromes of Disseminated Intravascular Coagulation*, Charles C. Thomas, Springfield-Illinois, 1966.
60. HARDAWAY, R. M., *Clinical Management of Shock*, Charles C. Thomas, Springfield-Illinois, 1968.
61. HARRIS, P., *Current Concepts in the Management of Brain Trauma*, J. Roy. Coll. Surg. Edin., 1970, *15*, (5), 268—282.
62. HARTFORD, C. E., ZIFFREN, S. E., *Electrical Injury*, J Trauma, 1971, *11*, (4), 331—336.
63. HIRONARTA, K., *Experimental Study on Fluid Replacement in Puppies, with Special Reference to Pulmonary Arterial and Central Venous Pressures*. Arch. Jap. Chir., 1970, 39, (3), 97—103.
64. HUGGINS, C. E., *Frozen Blood : Principles of Practical Preservation*, Monographs in the Surg. Science, 1966, *3*, (3), 133—173.
65. HUGGINS, C. E., *Frozen Blood*, Europ. Surg. Res., 1969, (1), 3—12.
66. JENKINS, K. C., *General Anesthesia and the Central Nervous System*, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969.
67. JUDE, J. R., BOLOOKI, H., NAGEL, E., *Cardiac Resuscitation in the Operating Room : Current Status*, Ann. Surg., 1970, *171*, (6), 948—955.
68. KENNEDY, J. H., *Criteria for Selection of Patients for Mechanical Circulatory Support*, Ann. J. Cardiol., 1971, *27*, (1), 33—40.
69. KINNEY, J. M., *Intensive Care of the Criticall, III : A Foundation for Research*, J. Trauma, 1970, *10*, (11), 949—957.

Scanned with OKEN Scanner

150. WEEDN, R. J., COOK, J. A., McELREATH, R. L., GREENFIELD, L. J., *Wet Lung Syndrome after Crystalloid and Colloid Volume Repletion*, Curr. Top. Surg. Res., 1970, (2), 335—350.
151. WEIL, M. H., SCUBIN, H., *Diagnosis and Treatment of Shock*, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1967.
152. WEIS, K. H., BRACKEBUCH, H. D., *On the cardio-vascular Effect of Propanolol during Halothane Anaesthesia in Normovolaemic and Hypovolaemic Dogs*, Brit. J. Anesth., 1970, *42*, (2), 272—279.
153. WHELAN, C. S., FURCINITTI, J. F., LAVARREDA, C., *Surgical Management of Perforated Lesions of the Colon with Diffusing Peritonitis*, Amer. J Surg., 1971, *121*, (4), 374—378.
154. WHELTON, M. J., *Paracentesis Abdominis*, Brit. J. Hosp. Med., 1970, *4*, (6), 795—799.
155. WIENER, S. N., WEISS, P. H., *Radionuclide Imaging in the Care of the Critically Ill Patient*, Surg. Clin. N. Amer., 1975, 55, (3), 729—736.
156. WILSON, R. S., RIE, M. A., *Management of Mechanical Ventilation*, Surg. Clin. N. Amer., 1975, 55, (3), 591—601.
157. WOSORNU, J. L., EASMON, C. O., *Intravenous Isoprenaline in Treatment of Septic Shock in Man*, Brit. Med. J., 1970, *1*, (5698), 723—726.
158. WYCHE, M. Q. Jr., TEICHNER, R. L., KALLOS, T., MARSHALL, B. E., SMITH, T. C., *Effects of Continuous Positive-Pressure Breathing on Functional Residual Capacity and Arterial Oxygenation during Intrabdominal Operations: Studies in Man during Nitrous Oxide and D-Tubocurarine Anesthesia*, Anesthesiology, 1973, *38*, (1), 68—74.
159. ZAPOL, W. M., *Membrane Lung Perfusion for Acute Respiratory Failure*, Surg. Clin. N. Amer., 1975, 55, (3), 603—612.

Scanned with OKEN Scanner

12
TIPURI DE ȘOC

„Nu poți încălța mai multe picioare cu același pantof"

PROVERB

12.1 Șocul hemoragic
12.2 Șocul traumatic și variantele sale
12.2.1 Generalități
12.2.2 Sindromul de strivire
12.2.3 Șocul operator și anestezic
12.2.4 Șocul prin suflu
12.3 Șocul septic hiperdinamic și hipodinamic
12.4 Șocul postcombustional
12.5 Șocul anafilactic
12.6 Șocul cardiogen

12.1 ȘOCUL HEMORAGIC

Șocul hemoragic a impresionat întotdeauna prin severitatea tabloului său clinic. Sub forma sa pură, șocul hemoragic este mai rar întîlnit ; de obicei el se împletește cu elemente de șoc traumatic, septic etc. Ruptura de sarcină ectopică, de varice esofagiene, fistula vasculară prin ulcer angioterebrant și plăgile vasculare directe sînt cîteva dintre circumstanțele clinice care pot genera șocul hemorgic propriu-zis [13, 17, 21, 66, 69]. Cînd pierderea de sînge este rezultatul unei rupturi de organ parenchimatos sau a unui vas sanguin cu sîngerare într-o cavitate preformată, șocul hemoragic este mai dificil de diagnosticat. În acest caz, dacă semnele clinice sînt insuficiente, puncția abdominală sau pleurală furnizează elemente certe de diagnostic (fig. 12.1).

Corpul uman dispune de un mecanism prompt de *autoperfuzie*, alimentîndu-se din rezervele mari de lichid interstițial sau chiar celular. După 2-3 ore de la hemoragie, deoarece lichidul rapid intravazat în capilare nu conține proteine, se produce o ușoară scădere a concentrației proteinelor serice însoțită de scăderea hematocritului. Restabilirea proteinemiei se face însă rapid prin punerea în circulație a unor albumine proaspete provenite din rezervele hepatice și din sinteză ; astfel, presiunea oncotică se reface, permițînd trecerea prin osmoză a altor cantități de li-

Scanned with OKEN Scanner

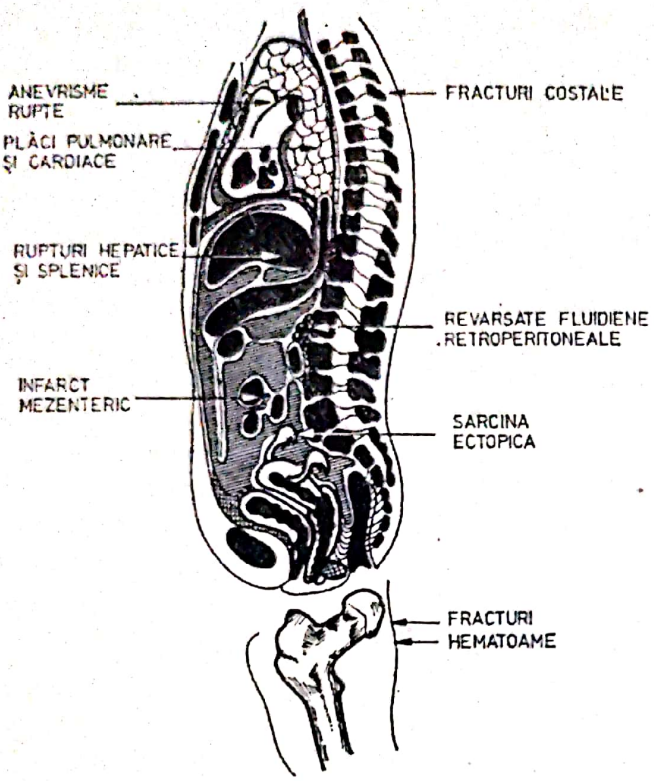


Fig. 12.1. Posibilitatea unor pierderi neexteriorizate de fluid.

chid din interstiţiu. *Moore* a demonstrat că presiunea oncotică a plasmei variază foarte puţin în timpul reechilibrării volemice spontane, datorită apariţiei albuminei mobilizate de la *pool*-ul extravascular hepatosplanhnic, imobilizare care ia startul în prima oră de sîngerare. Viteza de pătrundere a albuminei în spaţiul intravascular este de circa 4 g/oră şi nu este influenţată de injectarea soluţiilor electrolitice.

Mobilizarea albuminelor din stocul extravascular, precum şi resinteza lor este inhibată de coloizi (vezi 6.2).

În hemoragiile în care se pierde circa 25% din masa sanguină, restabilirea volumului circulant se produce după 36 ore (cu viteza de 33 ml/oră); valoarea reală a *Ht* nu este reflectată decît după scurgerea acestui interval de timp. La capătul celor 36 de ore 25% din proteinele circulante sînt proteine noi, intrate în circulaţie după declanşarea hemoragiei; pierderea de sînge este proporţională cu scăderea *Ht* şi *Hb* numai în faza de hemodiluţie. Masa eritrocitară este însă înlocuită cu mare greutate; după o pierdere de 500 ml sînge sînt necesare 40-50 zile pentru ca hematocritul şi hemoglobina să ajungă la cifre normale.

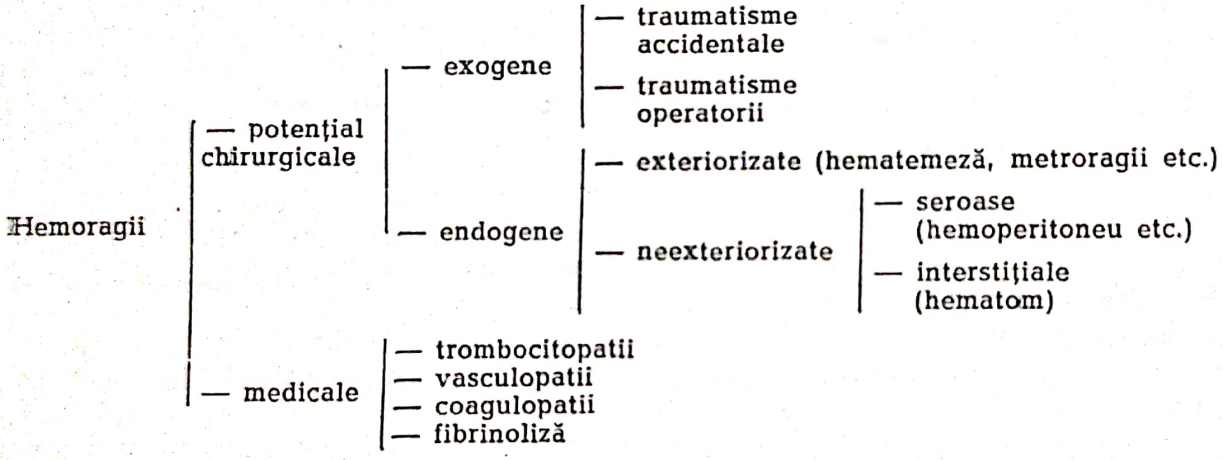
Vasoconstricţia periferică selectivă produce diminuarea întoarcerii venoase la cord, a debitului-bătaie şi a minut-volumului; cordul îşi creşte ritmul, ca un răspuns la scăderea întoarcerii venoase şi a *DC*. Dacă hemoragia continuă, mecanismele compensatorii sînt depăşite: *DC* scade sub nivelul critic, iar *PA* se prăbuşeşte. Iniţial, răspunsul vasoconstrictor la hemoragie menţine *PA* sistolică la nivel cvasinormal.

În acest stadiu, încercarea de a ridica bolnavul din clinostatism poate precipita o insuficienţă circulatorie acută urmată de stop cardiac. Vasoconstricţia face ca măsurarea *PA* să fie un indice neconcludent al hemodinamicii generale. Experimental, acest adevăr a fost demonstrat prin observaţia că unei reduceri cu 25% a *DC* îi corespunde o reducere a *PA* numai cu 7%, [27]. Pierderea a 20% din volumul circulant determină o scădere a *DC* cu 45%, iar a *PA* numai cu 15%.

Efectele hemodinamice diferă în funcţie de durata hemoragiei şi de cantitatea de sînge pierdut în unitatea de timp. Trebuie subliniat că deperdiţia volemică este mai importantă decît pierderea eritrocitară, deoarece se poate instala scăderea brutală a *VSCE* cu apariţia

stopului cardiac. În privinţa volumului, mai importantă decît valoarea sa absolută este viteza cu care se produce pierderea, ca şi promptitudinea cu care se instituie terapeutica. Astfel, s-a constatat că animalele retransfuzate după 2 ore trăiesc în proporţie de 80%, iar cele transfuzate după 4 ore mor aproape toate *(Wiggers)*.

Întrucît hemoragia este rădăcina etiologică a acestui tip de şoc, se impune ca din multiplele ei clasificări să o amintim pe aceea cu valoarea clinică cea mai mare:



Intensitatea, rapiditatea şi durata pierderii sanguine transformă hemoragia în *şoc hemoragic*.

Observaţii făcute în ultima vreme atestă o strictă dependenţă între deficitul de volum sanguin circulant şi severitatea clinică a şocului; aceasta face posibilă estimarea satisfăcătoare, numai pe baza semnelor clinice, a volumului sanguin pierdut, precum şi a celui necesar reanimării *(Halmagyi, Race)*.

În tabelul 12.1 este prezentată corelaţia dintre pierderile de masă sanguină şi semnele clinice fundamentale.

Fără îndoială că şocul hemoragic pur constituie prototipul evolutivităţii stadiale a tuturor tipurilor de şoc, aşa cum a fost stabilit în experimentele devenite clasice *(Wiggers, Lillehei, Fine, Werle, Simeone* etc.) şi mai ales aşa cum sînt observate aproape zilnic, la patul de reanimare, lîngă un bolnav cu hemoragie severă.

În faza de şoc hemoragic reversibil precoce, bolnavul — cu *PA* cvasinormală, pulsul rapid şi slab — este palid, transpirat şi agitat. Suportul fiziopatologic al acestor semne îl oferă excitaţia simpatică şi hipoxia cerebrală; *DC* şi *VSCE* sînt scăzute, iar sectorul microcirculaţiei este spastic în organele de sacrificiu. Pierderile de masă circulantă endovasculară, pînă la 20-25%, pot fi mascate de valori normale sau chiar crescute ale *PA*.

Reajustarea endogenă a volemiei prin intravazare de fluid interstiţial depinde mult de starea anterioară de hidratare a organismului. Dacă nu s-au administrat fluide, reţeaua microcirculaţiei se va repermeabiliza, dar nu prin flux, şi într-un mod nefericit; acidoza tisulară şi histamina, masiv eliberată de mastoci-

Tabel 12.1. CORELAŢIA DINTRE PIERDERILE DE MASĂ SANGUINĂ ŞI SEMNELE CLINICE (după *Weil* şi *Shubin*)

Severitatea şocului hemoragic	Semne clinice	Reducere de volum sanguin
Neşocat (de ex. donatorul de sînge)	absenţa semnelor clinice	pînă la 10% (500 ml)
Şoc uşor	tahicardie medie; uşoară scădere a *PA*; uşoară vasoconstricţie periferică evidenţiată prin extremităţi reci şi palide	10—25% (500—1 250 ml)
Şoc mediu	tahicardie, 110—120 bătăi/minut; scăderea presiunii pulsului; scăderea *PA* sistolice la 90—100 mm Hg; transpiraţii abundente; paloare şi oligurie.	25—35% (1 250—1 750 ml)
Şoc sever	tahicardie peste 120 bătăi/minut; *PA* sistolică sub 60 mm Hg (deseori nedecelabilă cu manşonul); extremităţi cianotice şi reci; anurie.	peste 35% (1 750 ml)

tele şi fibrocitele hipoxice, vor liza spasmul sfincterului precapilar, ceea ce face ca microcirculaţia să se deschidă ca o *pungă* (deoarece spasmul postcapilarovenular persistă). Este cunoscută faza de *pooling* specifică şocului hemoragic reversibil tardiv. În acest stadiu sînt necesare cantităţi mari de lichide perfuzabile, întrucît expansiunea spaţiului microcirculaţiei dublează sau chiar triplează necesităţile de fluid. În acelaşi timp, returul venos este mult diminuat, iar în unele vene viscerale *p*H-ul scade sub 7 [78].

Se consideră că un şoc hemoragic pur este reversibil (prin administrare de fluide) pînă la valori sistemice absolute ale *PA* de 20 mm Hg. Trebuie reţinut însă că pe fondul sîngelui stagnant şi acid din microcirculaţie cea mai mică traumă tisulară, infecţie sau episod eritrotrombocitolitic declanşează apariţia *CID*, cu care bolnavul intră în faza de şoc hemoragic reversibil refractar. Consumarea unui episod *CID* este trădată de modificarea timpului de coagulare — *iniţial hipercoagulabil*. Acest viraj impune diagnosticul stadial şi totodată şi schimbarea atitudinii terapeutice.

În acest stadiu al şocului hemoragic se dă bătălia pentru salvarea celulei „muribunde", astfel încît să nu se treacă la stadiul de şoc hemoragic ireversibil, care, instalîndu-se insidios, este practic imposibil de determinat. Dar chiar şi în acest stadiu poate fi protezat temporar un întreg organ avariat (de exemplu, rinichiul) pentru a se depăşi intervalul critic al şocului [13, 65].

Particularităţi terapeutice. Hemostaza este esenţială (şi uneori

extrem de dificilă) în tratamentul leziunii care a generat şocul hemoragic. În hemoragiile externe se practică eşalonat: compresia, clamparea, ligatura sau chirurgia vasculară restauratoare. În hemoragiile interne trebuie să se aprecieze riscul şi timpul optim de intervenţie. Dacă după transfuzie pierderea de sînge continuă şi depăşeşte 500 ml/8 ore, atunci intervenţia chirurgicală se impune.

Transfuzia. Tratamentul optim al şocului hemoragic este transfuzia de sînge izogrup-izo*Rh*. O pierdere de 500 ml sînge este bine tolerată de organism, neapărînd semnele hipovolemiei. Pierderea unei cantităţi ce depăşeşte 1 000 ml sînge este în mod obişnuit urmată de modificări hemodinamice şi clinice severe. Pentru repleţia imediată soluţiile glucozate polielectrolitice sau soluţiile saline balansate fac un bun oficiu de înlocuitoare a volumului sanguin pierdut. Odată umplut patul vascular pînă la o presiune de umplere atrială adecvată, necesitatea introducerii sîngelui total sau a masei eritrocitare este judecată în funcţie de cifra hematocritului. Pacienţii cu *PVC* ridicată asociată cu anemie vor primi masă eritrocitară în loc de volum total. Nu se recomandă depăşirea cantităţii de 2 litri, deoarece există pericolul apariţiei sîngerării. Trebuie observat ca în tratamentul cu înlocuitori sanguini să nu se scadă hematocritul sub 35%. Pentru transfuzare rapidă se folosesc catetere venoase în două vene, prin care sîngele se administrează în jet sub presiune. În hemoragiile acute cu cădere tensională pînă la zero, transfuzia precede — dar cu un singur pas — anestezia şi actul operator. În faza de şoc reversibil precoce evoluţia şocului hemoragic poate fi oprită doar de transfuzia de sînge.

Uneori volumul necesar de sînge transfuzat atinge valori destul de mari (6-8 l). Temporizarea administrării sîngelui face ca şocul să evolueze spre faza refractară, în care transfuzia singură nu mai este suficientă pentru a menţine şocul în limitele reversibilului.

Parametrul de eficienţă al transfuziei nu va fi în nici un caz *PA* (decît dacă are valori sub 60 mm Hg), ci *PVC*, ale cărei valori de 12 cm coloană apă atestă o normovolemie; în condiţiile unui miocard cu performanţe normale, cifrele inferioare acestei valori indică hipo şi, respectiv, hipervolemie.

Administrarea de substituenţi volemici. În şocurile hemoragic mediu şi sever terapeutica esenţială constă în administrarea de masă sanguină; numai cînd nu se dispune de sînge conservat se recurge la soluţiile noneritrocitare coloidale. La administrarea unui volum de soluţii coloidale (în special de Dextran) mai mare de 1 000 ml este posibilă apariţia de erori în determinarea grupei sanguine, precum şi tulburarea mecanismelor de coagulare şi scăderea alarmantă a *Ht*.

Dextranii cu greutate moleculară mică sînt mai des folosiţi, deoarece, pe lîngă proprietăţile de substituenţi, ei le prezintă şi pe acelea de reducători ai viscozităţii sîngelui cu efect anti-*sludge*. Unii autori critică însă folosirea Rheomacrodexului în şocul hemoragic, deoarece acesta ar produce o diluţie exagerată a sîngelui, suprapusă celei endogene, şi ar scădea brutal factorii coagulării inducînd hemoragii severe. În prezent substituien-

Scanned with OKEN Scanner

tul volemic de electie pentru șocul hemoragic este soluția *Ringer*-lactat, care îmbunătățește rezultatele obținute prin administrarea exclusivă a coloizilor ; asociată sîngelui, dextranilor sau — cel mai bine — plasmei, soluția *Ringer* reușește corectarea dezechilibrelor electrolitice pe care le induc coloizii [16] (vezi 11.3).

Vasodilatatoarele. Experiențele și practica clinică au demonstrat că perfuzia tisulară este mai eficientă în condițiile unei hipotensiuni sistemice — indusă farmacodinamic —, dar cu pat capilar dilatat medicamentos, care oferă schimburi gazoase cvasinormale, decît o presiune sistemică normală, dar cu pat vascular periferic blocat prin vasoconstricție. În prezent este unanim recunoscut rolul terapeutic al drogurilor α-blocante de tipul Dibenaminei, Fenoxibenzaminei, Hydergineі și Levomepromazinei. Crescînd patul vascular, α-blocantele impun administrarea concomitentă de substituenți macromoleculari, pentru a umple spațiul mare creat. *De aceea administrarea α-blocantelor fără masă sanguină sau macromolecule induce o hipotensiune brutală care poate antrena exitusul.*

Pentru a înlătura barajul periferic vasoconstrictor și a repune în circulație sîngele sechestrat, se pot folosi și ganglioplegicele (vezi 2.8). Cortizonul, prin acțiunea α-litică și anti-*sludge* mai blîndă și de mai lungă durată, este util dacă este administrat în megadoze *(Lillehei).*

Drogurile vasopresoare. Se știe că din moment ce pierderea de sînge stă la baza șocului hemoragic este firesc să se administreze șocatului ceea ce a pierdut : sînge (sau substituienții săi). Este irațional să i se dea droguri vasopresoare, care accentuează sindromul postșocogen al organismului, și așa exagerat în privința vasoconstricției.

Presiunea sanguină crescută în urma administrării de vasopresoare este înșelătoare ; ea crește numai în vasele mari nu și în microcirculație, care este exclusă total din circuitul normal al sîngelui.

Defectele de coagulare. Uneori, datorită unor defecte de coagulare, apar sîngerări difuze în chirurgia ginecologică, urologică, pulmonară, cardiovasculară. Se creează cunoscutul paradox : *hemorgia generează hemoragie,* fenomen care are drept „cheie" apariția episodului *CID* (vezi 7.4). Investigarea sîngerărilor anormale începe printr-o numărătoare a trombocitelor sau, mai bine, cu o trombelastogramă. Se determină și timpul *Quick,* a cărui prelungire se datorește adesea tratamentului anticoagulant administrat excesiv în stadiul hipercoagulant al șocului. Trebuie suspectată și o insuficiență hepatică sau, mai rar, o carență în vitamina K_1 (obstrucții biliare asociate). Totdeauna probele de sînge se recoltează în 3 eprubete :

Una se menține la termostat, la temperatura de 37°. Dacă cheagul s-a produs la timp, trebuie cercetat la fiecare oră începutul lizei cheagului. În cea de-a doua eprubetă se adaugă o picătură de trombină bovină ; neformarea cheagului sugerează absența fibrinogenului sau prezența unui anticoagulant asemănător heparinei. (Dacă cauza necoagulării este heparina, în eprubeta cu sînge necoagulat se adaugă antidotul — sulfatul de protamină.) Invers, coagularea promptă după administrare de trombină exclude lipsa de fibrinogen sau prezența substanțelor cu activitate *like*-he-

Scanned with OKEN Scanner

parină. Cu proba din cea de a treia eprubetă se urmăreşte, la temperatura camerei, dacă coagularea se produce după 30 secunde. Dacă cheagul nu se formează nici după 15 minute, înseamnă că acest lucru se datoreşte deficitului unuia sau mai multor factori ai primei faze a coagulării.

Bolnavilor cu exces de heparină circulantă li se pot administra lent 50-200 mg sulfat de protamină, asociindu-se eventual şi acid epsilon-aminocaproic, pentru a contracara efectul stimulant al heparinei asupra fibrinolizei. Dacă este exclusă din cauză heparinemia crescută sau/şi proteoliza severă se vor administra 6-8 g fibrinogen uman, eventual protejat cu heparină împotriva unui consum permanent în *CID*. Anticoagulantele de tip cumarinic sînt neutralizate eficient de vitamina *K*. Dacă se suspectează o fibrinoliză primitivă sau secundară se impune administrarea de acid epsilon-aminocaproic (4-8 g intravenos).

Combaterea acidozei. Lipsa de răspuns a şocului la tratament poate fi atribuită acidozei metabolice hipoxice. Dacă acidozei metabolice i se adaugă şi acidoza ventilatorie, situaţia este foarte greu de rezolvat. În mod real acidoza metabolică se tratează numai prin restabilirea perfuziei tisulare şi nu prin simpla „neutralizare" cu substanţe alcaline. Combaterea chimică a acidozei se poate face cu soluţii alcalinizate extracelulare *(THAM)*. Acidoza ventilatorie se combate prin protezare respiratorie, aspiraţii frecvente, eventual traheostomie. Pentru ca *rinichiul de şoc* să-şi reia funcţia de excreţie şi de compensare a acidozei trebuie ameliorat filtratul renal, prin reumplere volemică adecvată şi prin administrare de α-litice sau α-stimulante. În practică, tamponarea cu alcaline a sîngelui transfuzat nu este neapărat necesară [15], dar este obligatorie tamponarea acidozei generată de vicierile metabolice ale şocului (eventual, cu prudenţă, se poate administra şi calciul) *(Nahas)*. Simpla tamponare a acidemiei nu este suficientă; ea trebuie *rezolvată* prin asigurarea perfuziei şi *spălarea* deşeurilor acide periferice.

12.2 ŞOCUL TRAUMATIC ŞI VARIANTELE SALE

12.2.1 GENERALITĂŢI

Şocul traumatic a fost descris de la început ca o entitate şi s-a distins de şocul hemoragic prin faptul că nu este însoţit de o pierdere exteriorizată de masă sanguină. Considerat mult timp drept *şoc izovolemic*, şoc prin maldistribuţie sanguină, cu componentă corticosubcorticală majoră (tratat în consecinţă mai mult cu droguri decît cu fluide), şocul traumatic a evoluat sub raportul conţinutului noţiunii, înţelegîndu-se în prezent că, în realitate, el are axul patogenic tipic întîlnit aproape în toate tipurile de şoc.

Şocul traumatic debutează prin stimularea brutală a unui vast cîmp receptor, în urma acţiunii violente a unor agenţi fizici. În funcţie de parametrii agentului etiologic, sindromul lezional primar poate fi o zdrobire tisulară, o fractură cominutivă, o plagă viscerală etc. Cu şocul traumatic „se înrudesc" şocul prin suflu, şocul de garou, şocul de strivire, şocul chi-

Scanned with OKEN Scanner

rurgical etc., alcătuind o adevărată familie cu trăsături patogenice comune.

Şocul traumatic a constituit o temă constantă de studiu pentru colective largi de cercetători *(Shoemaker, Hardaway, Mareş-Şuteu-Văideanu-Cafriţă)*. Este cel mai „cibernetizat" tip de şoc, deoarece se dezvoltă prin tulburarea — de la început — a recepţiei, urmată de generalizarea neuroendocrină a sindromului reacţional. Din mulţimea agenţilor lezionali posibili (vezi 1.3), şocul traumatic are ca agenţi etiologici proprii şi plăgile prin armă de foc.

Particularităţile plăgilor prin armă de foc trebuie bine cunoscute, datorită frecvenţei cu care apar la marii şocaţi. Leziunile pe care le generează glonţul în traversarea ţesuturilor pot fi astfel grupate :

(i) *laceraţia şi zdrobirea* se produc la viteze mici ale glonţului în contactul cu ţesuturi dure ; gravitatea leziunilor rezultă prin interesarea unor structuri vitale (coloana vertebrală) sau vase strivite pe un plan dur (aorta, cavele) ;

(ii) *undele de şoc* au durată scurtă (15-25 milisecunde), dar au forţe mari şi se manifestă în masa ţesutului de impactare ; provoacă atriţii musculare şi leziuni ale viscerelor cavitare ;

(iii) *cavitaţia temporară* se manifestă la vitezele mari ale glonţului, cînd rupturile vaselor mici şi traiectele cominutive ale fracturilor osoase se întind pe un spaţiu larg. Uneori expansiunea cavităţii realizată este excesivă şi, depăşind elasticitatea tisulară, capătă caracter exploziv ; în abdomen presiunea intraperitoneală este scăzută brusc şi explodează stomacul şi intestinul, fără să fie interesate de traiectul glonţului ;

(iv) *infecţia :* contrar vechii doctrine *(Ogilvie)*, gloanţele marcate cu germenele cromogen *Serratia marcescens* au format colonii ruginii în blocurile de gelatină [70]. Glonţul este în prezent considerat întotdeauna infectat. Infecţia se produce şi prin efectul cavitaţional de succţiune a germenilor din aerosoli pe la ambele capete ale traiectului [27].

Înregistrările oscilografice, cinematografierea şi razele X au permis stabilirea a două mari efecte lezionale ale plăgilor prin armă de foc ; rolul *cavităţii pulsatile temporare* în ţesuturi şi posibilitatea *infecţiei* prin glonţ sau/şi prin aceeaşi cavitate aspirativă amintită *(Hopkinson)*.

Formula energiei cedată ţesuturilor a căpătat forma :

$$T_t = \frac{mV_1^2}{2}(1 - e^{-2\alpha x}),$$

unde T_t este energia eliberată ţesuturilor ;

m — masa glonţului ;

V_2' — viteza glonţului la impactul cu ţesuturile ;

α — coeficientul de încetinire ;

x — distanţa parcursă în ţesut.

Se poate înţelege care sînt factorii de care depinde energia cedată ţesuturilor, dacă se ţine seama şi de formula coeficientului de încetinire :

$$\alpha = \frac{AC_e}{2m}\rho,$$

Scanned with OKEN Scanner

unde A este aria glonţului;
C_d — coeficientul de tîrîre;
ρ — densitatea mediului parcurs.

Dependenţa complexă de o multitudine de factori face ca plăgile împuşcate să capete aspecte anatomoclinice adesea imprevizibile şi să genereze stări de şoc de o deosebită gravitate.

Şocul traumatic este greşit numit *şoc izovolemic*; de fapt el este un şoc disvolemic cu hipovolemie endovasculară *(scădere a VSCE)*, deoarece cînd se vorbeşte de volemie sistemul de referinţă este sîngele circulant şi nu sîngele total (vezi 1.5.1). Axa fiziopatologică a şocului traumatic este în realitate axa completă prezentată pe larg în capitolele 3, 4, 5 şi 7.

Perturbaţiile reodinamice ale şocului traumatic au impus însăşi clasificarea stadială generală actuală a şocului, tulburările metabolismului celular fiind tipice (vezi 8 şi 9).

Cum s-a amintit, şocul hemoragic pur este reversibil pînă la valori sistemice ale *PA* de 20 mm Hg, datorită absenţei factorilor declanşaţi ai unui episod *CID* în microcirculaţie (unde sîngele stagnant şi acid „aşteaptă" prilejul favorabil pentru a se gelifica). În şocul traumatic episodul *CID* apare *întotdeauna*, deoarece numai o mică doză de umori din zonele tisulare zdrobite, de plachete sau hematii lizate sînt suficiente pentru a iniţia microtromboze acute. Se creează în acest fel o asociere greu tratabilă: traumatismul — prin apariţia episodului *CID* — generează hemoragia. Aşa se petrec lucrurile în şocul traumatic tipic prin strivire tisulară masivă; *Bywaters* a descris sindromul observat la traumatizaţii care, după cîteva ore de comprimare sub dărîmături, au prezentat (după decomprimare) o stare de şoc cu insuficienţă renală acută. La autopsie s-au găsit întotdeauna stigmatele *CID* în necroza musculară şi în tubulociţii distali. Chiar *Bywaters* a asemănat aceste leziuni cu cele survenite după transfuzia de sînge incompatibil. Eritrocitele conţin o tromboplastină foarte activă care — dacă normal nu are efecte vizibile — în şoc capătă toate condiţiile de manifestare. După *Hardaway*, la un traumatizat cu stare de şoc, 20 ml sînge hemolizat sînt suficienţi pentru a declanşa un episod *CID*. Se ştie că traumatizaţii cu zdrobiri de ţesuturi moi tolerează mult mai puţin hemoragiile, chiar minime, deoarece ele se adaugă consecinţelor hemoragice ale *CID*.

În şocul de garou evenimentele sînt similare. La ridicarea garoului organismul este inundat cu un buchet nociv de factori, printre care se numără în primul rînd activatorii tisulari ai *CID* (vezi 7.4). Se pare că în membrul garotat se produce o activare proteazică mixtă (plasmatică şi tisulară), care poate fi inhibată prin doze mari de Trasylol (experimental 50 000 u/kg corp), numai în situaţia cînd administrarea s-a făcut înainte de ridicarea garoului [18].

Şocul bacterian, prin frecvenţa şi severitatea sa, este adesea factorul traumatic; apariţia lui nu se datorează unei anticorpogeneze siderate, cum s-a crezut iniţial. La şoarecii cu şoc de garou, stimulările antigenice au evidenţiat că titrul imunoglobulinelor *7 S* şi *19 S* nu este cu nimic modificat faţă de martori [39];

aceasta înseamnă că diminuarea activităţii de *clearance* a *SRE*, inhibiţia mobilizării fagocitelor şi scăderea factorilor complementului ca şi a titrului bactericid al plasmei au explicaţie reală în falimentul metabolic al celulelor de apărare antibacteriană generat de starea de şoc (vezi 6 şi 8).

12.2.2 SINDROMUL DE STRIVIRE

Denumit şi *crush injuries syndrome*, a fost descris pentru prima oară de *Bywaters* în anul 1941. Cinci ani mai tîrziu, *Lucke* a semnalat sindromul *nefrozei nefronului inferior* la arşi şi în accidentele transfuzionale, iar apoi *Mallory* a comunicat *nefroza hemoglobinurică* în şocul traumatic. Nefronul este considerat astăzi ca rezonator al unor variate etiologii care conduc rapid la instalarea unei insuficienţe renale acute.

Sindromul de strivire, similar şocului de garou, constituie numai una dintre circumstanţele etiologice de instalare a unei stări de şoc ; la rîndul lor, ambele forme reprezintă variante ale marelui *şoc traumatic*. Sindromul de strivire este destul de frecvent întîlnit în urma cataclismelor naturale, în special a seismelor. Frecvenţa *crush syndrome*-ului variază între limite foarte strînse. Astfel, în urma seismului de la Agadîr, din 1 550 de răniţi 118 au dezvoltat *chrush syndrome* (7,6%), iar după cutremurul de la Skoplje au fost evidenţiate 34 sindroame din 618 răniţi (5,5%). După bombardamentul de la Hiroşima aproximativ 20% dintre răniţi au evoluat cu simptomatologia sindromului de strivire. Aceeaşi incidenţă s-a înregistrat şi în seismele din Peru, Iordania şi Pakistanul de Est.

Tabloul clinic. Sindromul se instalează în urma compresiilor prelungite cu distrugerea maselor musculare. După înlăturarea forţei de compresiune în teritoriile musculare subiacente se produce un edem voluminos. În următoarele 12-24 ore de la producerea strivirii, în funcţie de întinderea edemului, se instalează starea de şoc hipovolemic. Odată cu şocul propriu-zis în urină apar cilindri de mioglobină şi hemoglobină liberă. S-a constatat că din traumatizaţii ce prezentau leziuni musculare după compresiuni prelungite 79% aveau grefată şi o nefropatie hemoglobinurică. Toxemia, datorită antrenării în circulaţia sistemică a produşilor de catabolism, histaminei şi kininelor, agravează tulburările reodinamice circulatorii.

Scos de sub dărîmături, traumatizatul are iniţial aspect normal. În prima oră în zona ce a fost comprimată apare un exudat cu edem alb. În scurt timp se instalează hipotensiunea şi dispare pulsul la artera radială. Rănitul devine apoi repede palid-cianotic şi prezintă sudori profuze. Sondajul vezical evidenţiază o urină de culoare închisă, cu un depozit brun pe fundul vasului.

Evoluţie. Chiar dacă rănitul iese din starea de şoc iniţial, după 2-3 zile se instalează insuficienţa renală acută, care este stigmatul *crush syndrome*-ului. Dacă diureza scade progresiv prognosticul este sumbru. În lipsa hemodializei, nefropatia malignă evoluează spre exitus. Sînt şi forme benigne de mioglobinurie, fără blocajul tubilor renali, în care dirueza se menţine la cifre satisfăcătoare.

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de gradul de atingere renală se disting mai multe tipuri de nefropatii :

(i) mioglobinuria simplă (fără atingere renală) ;

(ii) nefropatia mioglobinurică cu prezenţa cilindrilor ;

(iii) nefropatia malignă cu insuficienţă renală acută.

Dacă se instituie precoce un tratament de susţinere a hemodinamicii sistemice primele două tipuri de nefropatii pot avea o evoluţie benignă. Nefropatia malignă este de o gravitate extremă ; pe lîngă tratamentul complex antişoc, ea necesită şi hemodializa.

La sindromul de strivire trebuie menţionate şi tulburările miocardice cu apariţia de ritmuri ectopice, în special cînd cifra potasiului plasmatic depăşeşte 6-7 mEq/l.

Echilibrul acidobazic este profund afectat, determinările la microechipamentul *Astrup* evidenţiind de obicei o acidoză metabolică fixă. Azotul neproteic creşte vertiginos ; în 3-4 zile el atinge 6-7 g. Fenomenele digestive sînt dominate de vărsături incoercibile, care produc tulburări profunde ale echilibrului hidroionic.

Tratamentul preventiv. Preîntîmpinarea fazei de ireversibilitate trebuie să constituie unul din elementele dominante ale terapeuticii iniţiale. Tratamentul preventiv presupune refacerea hemodinamicii, care iniţial se realizează cu macromolecule, iar apoi cu soluţii cristaloide, în special soluţii glucozate uşor hipertone, ce au în acelaşi timp şi efect osmodiuretic (dacă sînt administrate rapid).

Pentru a preveni vasoconstricţia catecolaminică şi a menţine fluxul tisular adecvat, se utilizează α-blocantele, care au efect diuretic, prin creşterea fluxului glomerular. Pe lîngă efect α-blocant, Nozinanul are şi efect antihistaminic, opunîndu-se extravazatului seros caracteristic sindromului.

Apariţia şocului bacterian se previne prin antibiotice cu spectru larg.

Alcalinoterapia, propusă iniţial chiar de *Bywaters*, are un dublu rol : combate acidoza metabolică progresivă şi alcalinizează urina, pentru a evita precipitarea mioglobinei în tubii uriniferi.

Tratamentul curativ poate fi chirurgical sau farmacoterapeutic intensiv. Tratamentul chirurgical presupune aponevrotomiile decompresive care eliberează muşchii edemaţiaţi. Există riscul suprainfectării muşchilor devitalizaţi ; se impune deci o asepsie riguroasă a plăgilor. Zonele necrozate şi ischemiate se pot îndepărta prin exereza maselor musculare devitalizate sau, dacă membrul este compromis, prin amputaţie.

Pentru reluarea lentă şi progresivă a circulaţiei se recomandă plasarea la rădăcina membrului afectat a unei benzi elastice care apoi se slăbeşte treptat. Refrigerarea locală dă unele rezultate, însă este greoaie şi nu poate fi aplicată totdeauna.

Este recomandabilă restabilirea rapidă a fluxului sangvin în microcirculaţie. În acest scop se pot utiliza : sîngele, coloizii, cristaloidele, α-blocantele, cortizonul, în megadoze, magneziul şi antienzimele [18].

Tratamentul insuficienţei renale acute. Prin hidratare în exces, osmoterapie şi administrarea de diuretice se va încerca menţinerea unui flux urinar crescut. Controlul zilnic al ionogramei plasmatice şi

Scanned with OKEN Scanner

urinare va indica corectivele ionice necesare.

Dacă insuficienţa renală se instalează trebuie instituită hemodializa, singurul procedeu terapeutic care poate salva rănitul. Reluarea precoce a diurezei are un prognostic favorabil. Lipsa de secreţie după 4-5 hemodialize arată că leziunile tubulare au caracter ireversibil, ceea ce atrage după sine un prognostic grav.

12.2.3 ŞOCUL OPERATOR ŞI ANESTEZIC

Traumatismul operator este o potenţială cauză cotidiană de şoc. Deşi reparator în intenţie, traumatismul operator — pe care chirurgul încearcă să-l atenueze, iar anestezistul să-l corecteze — îşi menţine caracterul lezional.

Anestezia prost condusă poate deveni şocogenă *per se* sau prin administrarea unor substanţe inadecvate, care pot perturba o homeostazie fragilă.

Căutînd să nu devină nocive înainte de a fi corectate, şocurile *operator* şi *anestezic* sînt numai alte aspecte ale şocului traumatic.

Dozarea deperdiţiilor intraoperatorii cu izotropi a permis să se stabilească întotdeauna că se pierde mai multă plasmă decît eritrocite, probabil datorită fenomenului de *plasma skimming* capilarovenular, care scade *Ht* în acest sector [30].

Desigur, parametrii şocului operator depind de actul chirurgical şi de bolnav, după o gradaţie greu de sistematizat. Intenţia de radicalitate a operaţiilor oncologice se însumează cu dezavantajul terenului bolnavului, care în aceste cazuri este aproape întotdeauna un *şocat cronic*.

Sînt binecunoscute numeroasele scheme care stabilesc riscul operator şi pe cel anestezic în funcţie de urgenţă, de vîrstă, de afecţiunile asociate etc.; *toate acestea nu fac decît să sublinieze realitatea că, zilnic, în serviciile chirurgicale şi saloanele de terapie intensivă se tratează bolnavi critici, urmărindu-se prevenirea sau rezolvarea stărilor de şoc.*

Dacă se operează un bolnav şocat şi şocul persistă postoperator, cauzele mai frecvente pot fi :

- pierderea iniţială de fluide nu a fost suficient compensată sau pierderea continuă cu aceeaşi cauză ori cu altele nou create prin actul operator ;
- apariţia unei infecţii grave (peritonită, ocluzie febrilă, abces etc.).
- persistenţa unor mari dezechilibre ionice ;
- apariţia ocluziei coronariene acute, a tamponadei cardiace sau a emboliei pulmonare ;
- declanşarea pancreatitei acute ;
- instalarea leziunilor hipoxice cerebrale ;
- apariţia ileusului biliar recidivant cu insuficienţă hepatorenală ;
- sîngerarea tranşei, ulcerul prin *stress*, insuficienţa hepatică sau sindromul *Zollinger-Ellison* pot explica recidiva sîngerării printr-o *HDS* ;
- apariţia unui pneumo sau hematorace ;
- sîngerări prin coagulopatii sau fibrinolize sistemice ori locoregionale.

Evaluarea preoperatorie a funcţiilor pulmonară şi renală în dina-

Scanned with OKEN Scanner

mică, în special pentru balanţa acidobazică, este obligatorie [53, 72, 74].

Hipoxia prin hipoventilaţie însoţeşte chirurgia abdominală la fel de frecvent ca şi pe cea toracică, iar *intensitatea ei este paralelă cu durata actului operator* [72]. Imediat postoperator există o *perioadă critică a stopurilor cardiac şi respirator* şi totodată pot apare şi efectele hipomagneziemiei [59].

Cînd mecanismele de control neuronal ale rezistenţei arteriale, venoase şi ale performanţei cardiace sînt întrerupte farmacodinamic, hipotensiunea poate fi severă. Recunoscînd imediat evenimentele, anestezistul poate realiza în bune condiţii reechilibrarea. În cazul cînd se suprapun disfuncţii ventilatorii, dezechilibre acidobazice şi tulburări de coagulare reechilibrarea este mai dificilă. Multe anestezice generale volatile sînt inotrop negative. Eterul se autocompensează printr-o stimulare adrenergică simultană, ciclopropanul creşte catecolaminele plasmatice, dar, în acelaşi timp, avînd acţiune parasimpatică, scade ritmul cardiac.

Dacă se foloseşte atropina, şi clopropanul este hipotensiv. Halothanul produce hipotensiune atît prin efect depresor miocardic, cît şi prin efect papaverinic periferic. Anestezia rapidă cu barbiturice provoacă hipotensiune, datorită efectului miocardodepresor al acestor substanţe.

În antesteziile regionale şi locale hipotensiunea este rezultatul blocajului neuronal pre sau/şi postganglionar. Este de subliniat faptul că hipotensiunea după anestezicele locale nu se datoreşte atît hipersensibilităţii la agentul anestezic, cît mai ales *supradozajului*. Accidentele procainei (convulsii şi comă) se pot combate prin administrarea intravenoasă de barbiturice, prin miorelaxante şi prin oxigenare.

Hipotensiunea este frecventă după anesteziile spinale. Rahianesteziile înalte practicate la gravide sînt agravate de compresia uterului gravid pe cavă, împiedicînd returul venos. Anestezia peridurală este mai rar însoţită de hipotensiune, avînd o indicaţie de elecţie la bolnavii taraţi. Neuroleptanalgezia tip *II*, cu sau fără Pentazocină, conferă securitate crescută bolnavului, deoarece drogurile nu alterează performanţa cordului sau microcirculaţia.

svdip-v-serpilo

Desigur că incidenţa şi intensitatea *şocului anestezic* depind în mare măsură de personalitatea patologică a bolnavului. Insuficienţa corticosuprarenală (mai ales după frecventele tratamente cortizonice), porfiria, diabetul, alcolismul, neuropatiile etc. trebuie cunoscute şi corectate la timp pentru a preveni accidentele grave.

12.2.4 ŞOCUL PRIN SUFLU

Suflul este rezultatul deplasării radiare a unei mase de aer cu viteze foarte mari care provoacă asupra corpului omenesc leziuni variate, în funcţie de regiunea asupra căreia unda de şoc şi-a exercitat acţiunea de compresiune şi decompresiune cu maximă putere [6, 11, 14, 41, 57]. Formele uşoare de „şoc prin suflu" evoluează benign, dereglările fiind de ordin neurovegetativ. Răniţii cu leziuni şocogene prin suflu sînt foarte fragili din punct de vedere hemodinamic, o simplă

Scanned with OKEN Scanner

schimbare de poziţie putînd antrena stopul cardiorespirator.

După suprafaţa de impact a *forţei de suflu* se pot distinge următoarele tipuri de leziuni :

- leziuni de tip pulmonar ;
- leziuni de tip abdominal ;
- leziuni de tip nervos.

Leziunile de tip pulmonar. Ca evoluţie clinică se recunosc două forme :

(I) Forme imediat mortale, în care leziunile aparente sînt minime. Examenul histopalogic nu găseşte decît mici hemoragii pleuropulmonare. Moartea, reflexă, este produsă de unda de şoc ca urmare a inhibiţiei brutale neurovegetative.

(II) Formele atenuate, în care, macroscopic, plămînul are aspectul „plămînului înecaţilor". Leziunile sînt bilaterale, cu o oarecare accentuare a lor în plămînul drept, şi constau din hemoragii şi uneori din rupturi alveolare şi bronşice. Şocatul pulmonar prin suflu are aspectul unui bolnav la care predomină insuficienţa pulmonară. Bolnavul este dispneic, cu spute hemoptoice sau chiar hemoptizii, cu sîngerări ale mucoaselor. Traumatopneea este intensă. Simptomatologia se poate instala fie imediat, fie după un interval liber de 48 ore. Edemul pulmonar acut se instalează după un interval liber de 2-4 zile, cînd poate apare şi o infecţie supraadăugată.

Tratament. Se va asigura o ventilaţie eficientă prin protezare respiratorie, ce se face fie prin intubaţie endotraheală, fie prin traheotomie cu introducerea unei sonde şi conectarea ei la un asistor. Aspiraţiile, aerosoloterapia cu antispumigene şi antibiotice se fac cît mai frecvent cu putinţă. Controlul *PVC*, pentru prevenirea hiperhidratării şi a supraîncărcării micii circulaţii, se va face prin monitorizare. Antibioterapia masivă este necesară pentru prevenirea supraadăugării şocului bacterian. Rupturile bronşiilor mari se vor rezolva chirurgical (aerostază). Pneumotoraxul şi hemotoraxul impun pleurotomia şi respectiv aspiraţia continuă.

Leziuni de tip abdominal. În general, leziunile sînt mixte, toracoabdominale, dar unda de şoc poate avea uneori impact exclusiv pe abdomen. Violenţa undei de şoc poate produce dezinserţii de mezouri, rupturi de organe parenchimatoase sau cavitare. Bolnavul prezintă adesea aspectul unui mare şocat hemoragic : tegumente şi mucoase palide, extremităţi reci şi agitaţie, datorită hipoxiei cerebrale. Hemoragia internă se poate verifica prin puncţie abdominală. În caz de ruptură de organ cavitar apare, radiologic, pneumoperitoneul caracteristic. Contractura şi durerea abdominală sînt prezente în funcţie de organul lezat.

Tratament. Odată stabilit diagnosticul de hemoragie internă sau peritonită, se intervine chirurgical după o reanimare scurtă şi energică. Preoperator se vor administra cantităţi de sînge sau substituenţi sub controlul *PVC*. Dacă leziunile sînt mixte, toracoabdominale, postoperator rănitului i se va aplica ventilaţia artificială pînă la vindecarea leziunilor pulmonare şi apariţia unei ventilaţii spontane satisfăcătoare.

Leziuni de tip cerebrospinal. Leziunile de acest tip antrenează fie moartea imediată, fie come de diferite grade.

Insuccesele tratamentului şocului prin suflu se datorează unor ele-

Scanned with OKEN Scanner

mente specifice acestui gen de şoc :

- caracterul violent şi întinderea excesivă a leziunilor anatomice (emfizem mediastinal, hemopneumotorax sufocant, hemopericard, rupturi de splină, ficat, organe cavitare) ;
- efectele viscerale (ischemie miocardică, aritmii, hiposistolie) ;
- frecvenţa mare a şocului bacterian supraadăugat.

12.3 ŞOCUL SEPTIC HIPERDINAMIC ŞI HIPODINAMIC

Şocul endotoxinic experimental. Se consideră că, la pătrunderea în torentul circulator, endotoxina reacţionează exploziv cu elementele figurate şi plasmatice ale sîngelui ; reacţia este asemănătoare cu aceea de tip anafilactic. Reacţii similare sînt produse la animale de lichidul hidatic, peptone, fragmente de ascarizi sau de histamină. Se apreciază că, la cîine, şocul endotoxinic este provocat de sechestrarea sîngelui în sistemul venos splanhnic, prin vasoconstricţia venelor suprahepatice, în urma eliberării de histamină în circulaţia sistemică. Dar acest tip de sechestrare nu a fost observat la maimuţă sau la om *(Kux, Hinshow, Fine).*

Termenul de *şoc endotoxinic* ar trebui restrîns numai la şocul de laborator [32, 77]. În prezent se foloseşte termenul de *şoc septic* în situaţiile clinice în care infecţia — fără pierdere aparentă de masă sanguină — este cauza directă a şocului. Pentru o mai bună înţelegere, ar trebui ca diagnosticul să precizeze şi germenul cauzal producător de şoc, de exemplu : *peritonită cu şoc septic cu E. coli.*

În practică a mai fost propus şi termenul de *şoc bacterian ;* acest termen are mai mult un conţinut etiopatogenic şi este astfel mai sărac în semnificaţii clinice. De aceea noţiunea de *şoc septic* este cea mai apropiată de complexitatea situaţiilor clinice şi este şi cel mai larg acceptată şi utilizată în prezent.

Şocul septic clinic. Deşi *hipotensiunea* a fost mai demult remarcată şi descrisă clinic drept o caracteristică a infecţiilor bacteriene severe, abia în anul 1951 *Waisbren* a fundamentat corelaţia între *stările septicemice* şi *stările de şoc,* prezentînd un număr mare de cazuri cu septicemii cu germeni gramnegativi la care s-au instalat stări de şoc, tipice în accepţiunea actuală a acestui termen. Astfel, apariţia unei hipotensiuni, însoţită de tahicardie, tahipnee, oligurie, anxietate şi, cel mai adeseori, transpiraţii reci, la un bolnav infectat trebuie să alerteze imediat pe clinician, care va urmări, simultan cu stabilirea diagnosticului de şoc septic şi cu căutarea agentului etiologic, şi o reechilibrare eficientă hemodinamică şi metabolică, adică va trata cu promptitudine şi incisivitate starea de şoc septic încă din startul acesteia.

Apariţia în organism a unui focar septic major poate altera semnificativ homeostazia. Cînd dezechilibrul atinge pragul de la care tulburările metabolice blochează respiraţia celulară se instalează starea de şoc, însoţită sau nu şi de o hipotensiune.

Pattern-ul şocului septic diferă de cel al şocurilor cu pierdere reală de fluide ; *bazat pe o disvolemie intersectorială, şocul septic are*

Scanned with OKEN Scanner

o inserţie tisulară directă, fiind considerat cel mai celular tip de şoc [7, 25, 27, 37, 63].

Urmărind nouă parametri (hemodinamici şi biochimici), *Siegel* a demonstrat că severitatea stării de şoc septic s-a corelat întotdeauna cu parametrii biochimici şi foarte rar cu cei hemodinamici [64].

De-sine-stătător sau însoţind stadiile tardive ale altor tipuri de şoc, şocul septic este complicaţia severă a unei stări septicemice, care, pînă nu de mult, era aproape întotdeauna mortală; în prezent se raportează supravieţuiri pînă la 50-80% din cazuri [5, 9, 12, 44, 63].

Prin liza lor prealabilă, germenii gramnegativi eliberează endotoxine; cocii grampozitivi eliberează exotoxine şi determină mult mai rar instalarea stării de şoc, dealtfel ca şi ricketsiile, spirochetele, virusii şi ciupercile. Bacteriile gramnegative, cu sediul obişnuit în tractul gastrointestinal, cînd pătrund în circuitul sanguin declanşează un şoc caracteristic. Şocul septic este mai frecvent întîlnit la bolnavii înaintaţi în vîrstă, cu rezistenţă generală a organismului diminuată şi cu titrul properdinic scăzut.

Şocul hemoragic sau cel traumatic se pot complica cu infecţii cauzate de germenii grampozitivi sau gramnegativi; stafilococii provoacă edeme locale, a căror amplitudine este uneori suficientă pentru a induce un deficit de volum sanguin circulant. În suprainfecţiile produse de bacteriile grampozitive şocul este generat prin extravazarea fluidelor din microcirculaţia dilatată. În şocul provocat de bacteriile gramnegative hipotensiunea iniţială nu se datoreşte nici vasodilataţiei şi nici pierderii de fluide, ci spasmului microcirculaţiei însoţit de captare fluidică în microcheagurile episodului *CID* şi în sechestrele din interstiţiu. Evoluţia clinică a unui şoc complicat cu infecţie meningococică sau cu clostridii este deosebit de gravă, exitus-ul producîndu-se în cîteva ore. *Fine* [19] consideră că la originea tulburărilor periferice din orice tip de şoc se află o toxină neurotropă provenită din bacteriile gramnegative care invadează organismul în faza de şoc reversibil tardiv sau refractar. Se ştie că endotoxina este o lipopolizaharidă din peretele celulei bacteriene. Şocul endotoxinic este în esenţă un şoc simpatomimetic cu origine dublă: iniţial endotoxinele cresc concentraţia de catecolamine, apoi ele se combină cu unele elemente sanguine (probabil leucocite sau plachete) şi formează o substanţă simpatomimetică cu acţiune suplimentară (serotonina este cea mai probabilă).

Se susţine *(Fine* şi *Bounous)* că lipsa de răspuns a terapiei cu masă sanguină, *în orice tip de şoc,* s-ar datora endotoxinelor, care ar fi „factorul de ireversibilitate". Această afirmaţie se bazează pe următoarele constatări experimentale:

(i) animalele devenite rezistente la endotoxine supravieţuiesc şocului hemoragic;

(ii) antibioterapia, cu spectru bacterian pe flora intestinală, scade evident mortalitatea în toate tipurile de şoc.

Prin vasoconstricţia caracteristică, orice şoc prelungit alterează funcţia detoxifiantă a *SRE* (vezi 6). În şocul avansat bacteriile gramnegative ca atare sau endotoxinele bacteriene sînt absorbite în circulaţia sistemică. Întrucît *SRE* îşi pierde funcţia detoxifiantă, iar in-

Scanned with OKEN Scanner

dicele properdinei scade la zero, *indicele imunobiologic* general se prăbuşeşte şi endotoxinele acţionează în voie, locul de elecţie fiind sistemul microcirculaţiei. Endotoxina agravează vasoconstricţia cauzată de hipovolemie şi accentuează deficitul perfuziei tisulare periferice. Hipoproteinemia, leucopenia şi sistarea sintezei de anticorpi sînt factorii favorizanţi ai exacerbării florei saprofite *(Hopkins, Shaw)*.

Şocul septic propriu-zis este un fals şoc izovolemic; şocul septic este de fapt un şoc *disvolemic*, deoarece — deşi volumul hidric total este nemodificat — volumul sanguin circulant efectiv este scăzut prin sechestrarea fluidelor la periferie. Scăderea *VSCE* este rezultatul reducerii întoarcerii venoase spre cord, a debitului cardiac şi a minut-volumului. Încetinirea circulaţiei în sistemul arteriolocapilar se explică prin creşterea viscozităţii sanguine şi apariţia fenomenului de *sludge*. Sporirea viscozităţii este un coeficient patogenic major în şocul septic; în prezent se consideră că instituirea barajului periferic în şocul septic se datoreşte nu atît vasoconstricţiei, cît mai ales diminuării fluidităţii sanguine (vezi 7.4).

În microcirculaţie, staza hipoxică determină şi eliberarea tromboplastinei plachetare, care — odată cu aglutinarea trombocitelor — declanşează mecanismele intrinseci ale coagulării şi apariţia *CID*. Blocarea trombotică a teritoriilor vitale agravează apoi starea de şoc septic prin apariţia unui sindrom de defibrinare *(Hayasasa, Wright)*.

Geneza şocului septic nu este însă nici în prezent complet şi bine elucidată; acţiunea directă a endotoxinelor pe miocard sau pe endoteliul vascular, acţiunea indirectă — prin intermediul plachetelor, a complementului sau printr-un tropism neuronal — ori inserţia directă pe catenele enzimatice, toate aceste situaţii pot conduce, singure sau în asociere, la o stare de şoc.

Întotdeauna endotoxina antrenează o reacţie anafilactică, generînd un vasospasm electiv pe structurile prevăzute cu receptori alfa-adrenergici. Spasmul se produce fie direct pe endoteliocit — prin serotonina plachetară sau prin fibrinopeptidele *A* şi *B* —, fie indirect ca efect al fenomenului *CID*.

În orice caz „cheia" patogenică a şocului septic este apariţia fenomenului CID. Tropismul endotoxinei pentru plachete este remarcabil: în 8 minute, 97% din cantitatea injectată experimental se află în trombocite. Aglutinarea plachetelor începe după 5 minute, iar *SRE* captează endotoxina în 10 minute de la injectare. La cîine microcirculaţia este afectată în cîteva organe-ţintă — intestin, rinichi, ficat —, în care apar frecvent necroze hemoragice. Eliberarea substanţelor biogene vasoactive se trădează printr-o furtună în vilozităţile intestinale, care sfîrşeşte cu contracţia şi ruptura acestora. La om suferă îndeosebi plămînul şi rinichiul; numai în formele severe este constant atins şi intestinul.

S-a dovedit recent că „factorul depresor miocardic" este un coeficient patogenic real; el a fost confirmat prin izolarea *FDM*-ului, care apare în special în şocul septic (vezi 7.4.5).

În agravarea şocului septic a fost incriminat şi *SNC*. *Reilly* a demonstrat demult că şocul endotoxinic apare mai repede cînd endotoxina se injectează în nervii splanhnici decît atunci cînd se administrează

intravenos. Febra s-ar datora acţiunii directe a endotoxinelor asupra hipotalamusului posterior. La câini s-a demonstrat că în şocul endotoxinic leziunile ulcerative ale tractului gastrointestinal apar după introducerea unor mici cantităţi de endotoxină în cel de al III-lea ventricul cerebral.

O importantă etapă în ireversibilitatea şocului endotoxinic experimental este eliberarea hidrolazelor şi digestia lizozomială. Se pare că cea mai intensă activitate lizozomială se produce în intestin şi în splină, unde eliberarea hidrolazelor şi digestia este maximă, iar ficatul reprezintă organul-ţintă. Creşterea rapidă a enzimelor lizozomiale pledează pentru o acţiune endotoxinică directă pe membrana lizozomială [77].

Sinteza fiziopatologiei şocului septic este ilustrată în figura 12.2. Se remarcă, pe de o parte, severitatea acţiunilor directe ale endotoxinelor de tip alfa adrenergic pe microcirculaţie, iar pe de altă parte inserţia lor rapidă intracelulară cu liză plachetară şi leucocitară, eliberare de *FDM*, blocajul *SRE* şi distrugerea lizozomilor cu eliberare de hidrolaze. Germenii grampozitivi acţionează prin exotoxine ce produc vasodilataţie în microcirculaţie şi inducerea tulburărilor reologice şi de viscozitate ce conduc la un episod *CID* cu toate consecinţele sale.

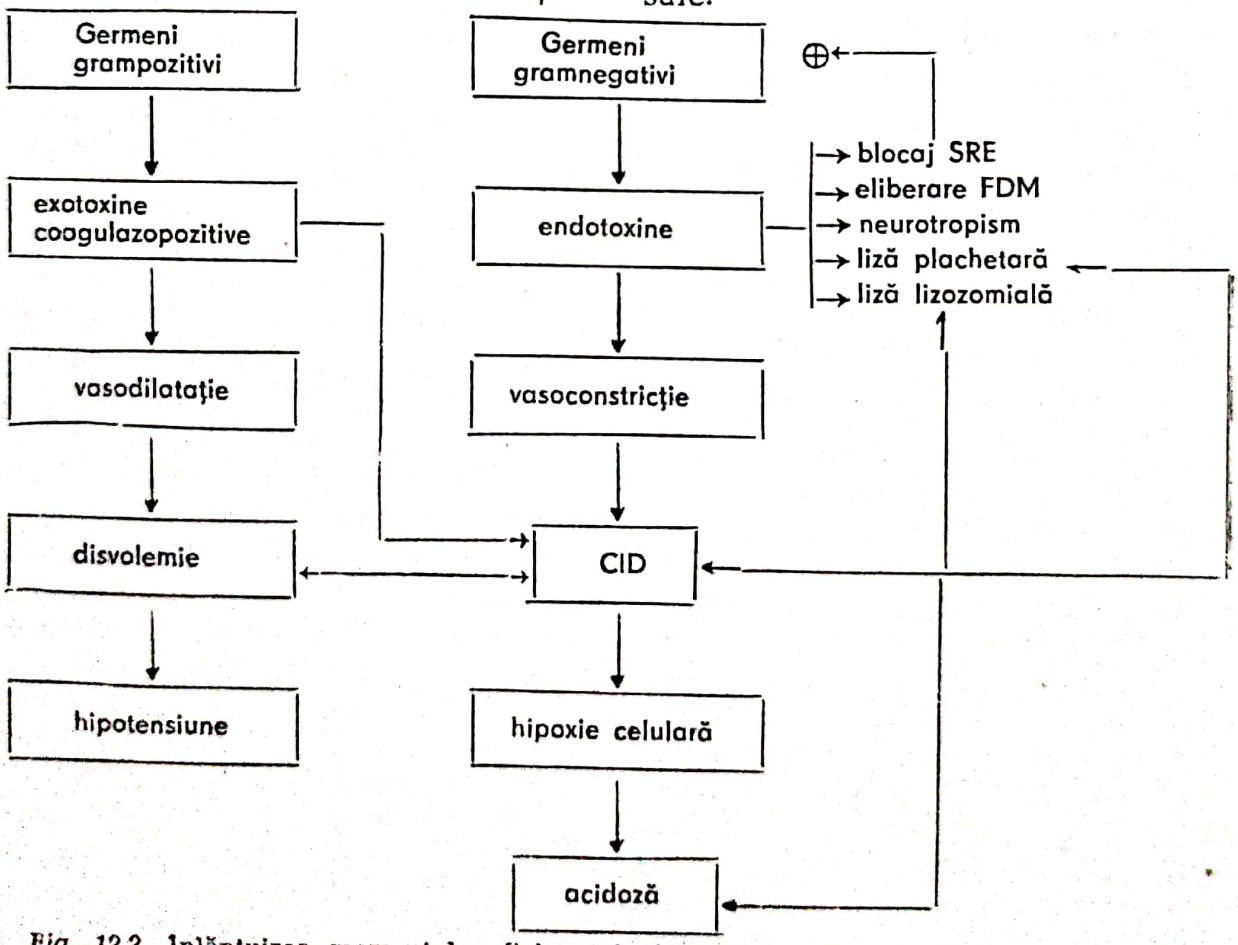


Fig. 12.2. Înlănţuirea momentelor fiziopatologice importante specifice şocului septic (cu germeni grampozitivi sau germeni gramnegativi).

Tabloul clinic al şocului septic se combină în esenţă din următoarele semne :

- reacţie pirogenică bruscă (hipertermie 39—40°C) ;
- tahicardie cu puls filiform (pînă la 130—150 pulsaţii/minut) ;
- hipotensiune (maxima sub 80 mm Hg, cu pensarea diferenţialei) ;
- frisoane, mialgii, transpiraţii ;
- tegumente reci, palide, uneori uşor sau intens icterice ;
- tulburări neuropsihice ;
- vărsături, diaree ;
- oligoanurie.

Creşterea rezistenţei periferice dovedeşte că hipotensiunea nu se datoreşte „colapsului vasomotor", aşa cum s-a bănuit iniţial. *PVC* este normală, demonstrînd că şocul septic nu este nici rezultatul insuficienţei congestive a cordului. Volumul plasmatic total este şi el normal, dacă nu survin diarei sau vomismente care să ducă la deplefie hidrică.

Tabloul clinic al şocului septic hipodinamic seamănă cu cel al şocului hipovolemic, cu deosebirea că are diferenţa arteriovenoasă a O_2-ului mică şi o fixare subnormală a O_2, indicînd un defect celular intrinsec.

Se consideră că aproximativ 30-35% dintre bolnavii cu bacteriemie gramnegativă fac şoc. În ordinea frecvenţei, speciile bacteriene incriminate în producerea şocului bacterian sînt : *E. coli, Aerobacter-Klebsiella, Proteus, Pseudomonas Pyocyanea, Salmonella* şi, mai recent raportată, *Serratia marcescens.* Mortalitatea cea mai mare o dă bacteriemia cu *Proteus.* Şocul septic este mai rar observat la bolnavii sub 40 ani, cu excepţia şocului bacterian *postabortum, postpartum* sau a celui datorat unei chorioamniotite, care poate apărea oricînd în gestaţie. Diabetul şi insuficienţa hepatică cronică predispun la şoc septic. Frecvent, originea şocului bacterian este *tractul genitourinar.* Un alt număr de şocuri septice sînt asociate cu colecistitele purulente, meningococemiile, diareele infantile *(E. coli O-111-B_1)* etc.

Un studiu clinic amplu a fost comunicat recent la *Neely* [48], pe 244 de bolnavi cu hemoculturi pozitive (gramnegativi). Dintre aceştia, 152 au făcut şoc septic. Bolnavii trataţi anterior cu imunosupresive sau suferinzi de cancer au avut mortalitate crescută. Din cei 152 de bolnavi care au prezentat şoc, 101 au decedat. Din 14 pacienţi cu icter, 6 aveau hemocultura pozitivă cu *Pseudomonas.* Cinci şocaţi au prezentat pancreatită cu amilazemie de peste 1 200 u.W. Insuficienţa respiratorie acută a fost prezentă în 33 cazuri, dintre care 28 au exitat. La cele 101 cazuri de şoc septic care au decedat, timpul de la stabilirea diagnosticului pînă la exitus a fost în medie de 95,2 ore sau, aproximativ, 4 zile.

Se ştie că bacteriile grampozitive şocogene sînt coagulazopozitive ; ele acţionează prin efect trombinic, inducînd un episod *CID.* Exotoxina stafilococică sau streptococică acţionează şi prin intermediul plachetelor. Pneumocociile pot da tablouri tipice de sindrom *Waterhouse-Friedericksen.* Diagnosticul diferenţial al şocului septic în raport cu etiologia gramnegativă sau pozitivă este prezentat în tabelul 12.2.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 12.2 DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL ŞOCULUI SEPTIC ÎN FUNCŢIE DE ETIOLOGIA GRAMNEGATIVĂ ŞI GRAMPOZITIVĂ

Şoc bacterian generat de germeni gramnegativi	Şoc bacterian generat de germeni grampozitivi
— *PA* foarte scăzută	— *PA* moderat scăzută
— tegumente reci	— temperatura tegumentelor şi diureza sînt puţin afectate
— fluxul urinar scăzut	
— vărsături şi diaree	— lipsa vărsăturilor şi a diareei
— tulburări neuropsihice severe	— tulburări neuropsihice minore
— vasoconstricţia microcirculaţiei	— vasodilataţia microcirculaţiei
— *DC* scăzut	— *DC* normal
— *PVC* scăzută	— *PVC* normală
— rezistenţa periferică crescută	— rezistenţă periferică normală
— acidoză severă	— acidoză absentă sau moderată
— mortalitatea 60—90%	— mortalitatea 30—40%

Se pot distinge *(Weil* şi *Schubin)* patru tipuri clinice de şoc septic:

Tipul 1 (tipul obişnuit sever al şocului septic). Toxinele interesează miocardul în mod direct. Evoluţia este brutală: scad rapid *DC* şi *PA*, creşte *PVC* şi se instalează oliguria şi acidoza. Inotropismul poate fi ajutat cu digitală şi β-excitante.

Tipul 2A. Toxinele produc vasodilataţie în sectorul microcirculaţiei. Acidoza şi oliguria lipsesc, tegumentele sînt calde, *PA* depăşeşte 70 mm Hg (pe acest fond supraadăugarea unei hipovolemii transformă rapid acest tip de şoc în tipul 1). Tipul 2A de şoc septic are frecvent etiologie grampozitivă.

Tipul 2B. Este asemănător cu 2A, dar acidoza este prezentă, iar tegumentele sînt cianozate şi reci. În acest tip de şoc corectarea acidozei este pe primul plan. Interesarea metabolică celulară este severă. Etiologia este dominant gramnegativă.

Tipul 3. La şocul septic se asociază şi o pierdere de fluid bogat proteic spre seroase (de exemplu, în peritonită, ocluzie febrilă). Pe lîngă alcalinizare se impune şi administrarea de albumină şi de plasmă. Este *tipul chirurgical* al şocului septic.

Tipul 4. Este şocul septic refractar la tratament, la care se ajunge în urma evoluţiei celor trei tipuri anterioare (prin ineficienţa tratamentului). Acest tip de şoc îmbracă forme severe, asociate cu icter, cu cord ineficient şi cu valori crescute ale *PVC*. Pe lîngă cortizon trebuie apelat la hemodializă şi oxigen hiperbar.

În practică disocierea acestor patru „tipuri de şoc septic" este destul de anevoioasă; de aceea în prezent se recurge la o împărţire *(MacLean)* în numai două variante clinice — *şocul septic hiperdinamic* şi *şocul septic hipodinamic* — ce pot evolua ambele spre forma finală a *şocului septic sever refractar la tratament*.

În şocul septic este esenţial ca diagnosticul să fie stabilit cît mai repede cu putinţă. Alternanţa palorii cu cianoza tegumentelor, traspiraţiile reci, dispneea, tahicardia şi oliguria sub 25 ml/oră sînt semnele de alarmă. Nu trebuie aşteptată scăderea evidentă a *PA*, iar suprasemnul icterului este întotdeauna tardiv, semnificînd insuficienţă hepatică ireversibilă. Febra,

Scanned with OKEN Scanner

frisonul, leucocitoza (sau leucopenia prin consum în *CID*) şi trombopenia obligă la recoltarea repetată de hemoculturi.

În cazul şocului septic hipotensiunea este un semn clinic tardiv, fiindcă suferinţele celulare metabolice sînt la acest moment mult avansate, aproape de ireversibilitate.

În patogenia şocului septic sînt importanţi doi mari factori :

- etiologia grampozitivă (ceva mai benignă) sau gramnegativă (variantă severă) sau — din ce în ce mai frecvent diagnosticată — etiologia cu germeni anaerobi fie grampozitivi, fie gramnegativi (varianta cea mai severă) ;
- coexistenţa unor pierderi reale de fluid (diarei, vomismente, fistule, hemoragii externe, transpiraţii excesive) sau a unor pierderi relative prin sechestrări de fluide în spaţii parazitare (peritonită, ocluzie, pancreatită), ceea ce agravează semnificativ şocul septic.

Combinaţia cea mai gravă este o etiologie cu germeni gramnegativi (mai ales anaerobii din genul *Bacteroides)* asociată la pierderi sau la deplasări mari de fluide în spaţii parazitare (ocluziile avansate sau peritonitele fecaloide).

Germenii anaerobi (gramnegativi sau grampozitivi) provoacă o diseminare tisulară fulminantă cu pierdere masivă de fluide şi stare toxică rapid refractară la tratament (fasciită şi miozită necrozantă cu distrugerea seroaselor, a ţesutului adipos şi a tegumentelor).

Izolările recente de germeni în peritonitele severe cu şoc septic *(Altemeier,* 1974 ; *Lorber,* 1975 ; *Bartlett,* 1977 ; *MacLean,* 1978) au permis următoarea sistematizare a bacteriilor generatoare de endo sau/şi de exotoxine :

Germeni aerobi

- *Escherichia coli* (gramnegativi)
- *Klebsiella-aerobacter* (gramnegativi)
- *Enterobacter-Serratia* (gramnegativi)
- *Proteus* (gramnegativi)
- *Pseudomonas* (gramnegativi)
- *Streptococi* (grampozitivi)
- *Stafilococi* (grampozitivi)

Germeni anaerobi

- *Bacteroides fragilis* (gramnegativi)
- Alte tipuri de *bacteroides* (gramnegativi)
- *Clostridiile* (grampozitivi)

Numeroşi alţi germeni aerobi (grupul *Salmonella, meningococi, pneumococi, gonococi* etc.) şi anaerobi *(peptococi, peptostreptococi, fusobacterii* etc.) au mai fost izolaţi (hemoculturi, uroculturi, biliculturi prelevări directe intraoperatorii sau prin puncţii) în diferite combinaţii şi contaminări la cazurile de şoc septic.

Cauzele incidenţei actuale sporite a şocurilor septice pot fi astfel sistematizate :

(i) folosirea antibioticelor a selectat treptat germenii cei mai virulenţi şi mai rezistenţi, în special gramnegativi şi anaerobi ;

(ii) concentrarea în spitale (saloane de terapie intensivă) a numeroşi bolnavi cu infecţii persistente;

(iii) extinderea intervenţiilor chirurgicale majore la vîrstnici şi, în general, la cazurile cu riscuri mari şi prognostic rezervat (diabet, ciroză, cancer) ;

(iv) creşterea numărului de cazuri cu politraumatisme severe (epidemia de politraumatisme) ;

Scanned with OKEN Scanner

(v) folosirea pe scară largă a medicaţiilor moderne: steroizi, imunosupresoare şi droguri anticanceroase (inclusiv radioterapia);

(vi) utilizarea curentă a cateterelor venoase pentru explorare, echilibrare volemică sau/şi hiperalimentaţie, ce se adaugă la explorările instrumentale urologice şi ginecologice, cateterisme uretro-vezicale, traheostomii, bronhoscopii, intubaţii orotraheale etc.

În practică cele patru tipuri clinice de şoc septic amintite înainte se pot rezuma la două modalităţi de răspuns hemodinamic al organismului, adeseori la acelaşi tip de germeni: *fie un răspuns adrenergic tipic* (ca în şocul hemoragic) cu hipotensiune, vasoconstricţie în microcirculaţie, oligoanurie şi tegumente palide, reci şi transpirate, *fie un răspuns adrenergic moderat*, fără vasoconstricţie periferică, cu flux urinar normal, şi tegumente calde şi uscate.

Modalitatea de răspuns (macro şi microhemodinamic, cît şi reologic şi metabolic) a organismului uman la factorul septic depinde direct de virulenţa germenilor şi de echilibrul existent între fluidele intra şi extracelulare.

La un organism normovolemic şocul septic capătă un aspect circulator hiperdinamic şi un aspect metabolic dominat mult timp de alcaloza respiratorie.

Parametrii şocului septic hiperdinamic sînt:

- volum sanguin circulant normal sau chiar sporit;
- debit cardiac crescut;
- *PVC* normală sau crescută;
- rezistenţă periferică scăzută în microcirculaţie;
- *PA* scăzută;
- tegumente uscate şi calde;
- hiperventilaţie (tahipnee);
- alcaloză respiratorie.

Suferinţa celulară în şocul septic hiperdinamic se instalează pe de o parte prin atacul direct al toxinelor pe organitele celulare (în special pe lizozomi), prin scăderea eliberării oxigenului din eritrocit (deficitul de 2,3-*DFG* în hematie), prin blocajul utilizării oxigenului la mitocondrii şi, mai ales, prin suntarea capilarelor microcirculaţiei (se deschid şunturile arteriolovenulare, fenomen prin care se explică de fapt scăderea rezistenţei periferice globale).

Şocul septic *postabortum* este un şoc hiperdinamic tipic. Dacă tratamentul este ineficient se ajunge la starea de şoc septic sever cu instalarea insuficienţelor viscerale (în special plămînul şi rinichiul) şi a acidozei metabolice ireversibile.

La un organism hipovolemic prin vărsături, diaree, fistule, hemoragii asociate sau sechestrări în spaţii parazitare (peritonită, ocluzie, pancreatită, politraumatism) se instalează varianta mai gravă a *şocului septic hipodinamic*, ai cărui parametri sînt:

- volum sanguin circulant scăzut;
- debit cardiac scăzut;
- *PVC* scăzută;
- rezistenţă periferică mare în microcirculaţie;
- *PA* scăzută (hipotensiune refractară la tratament);
- tegumente umede, reci, palide sau cianotice.

În astfel de cazuri hiperventilaţia şi alcaloza respiratorie sînt numai

Scanned with OKEN Scanner

tranzitorii, fiind dominate repede de acidoza metabolică, datorată suferinţei celulare deosebit de gravă de la început.

Tratamentul imediat şi eficient poate însă transfera răspunsul hipodinamic în varianta hiperdinamică a şocului septic (în special prin corectarea deficitului de fluide)

În figura 12.3 se pot remarca interrelaţiile între forma ceva mai „benignă" a *şocului septic hiperdi-*

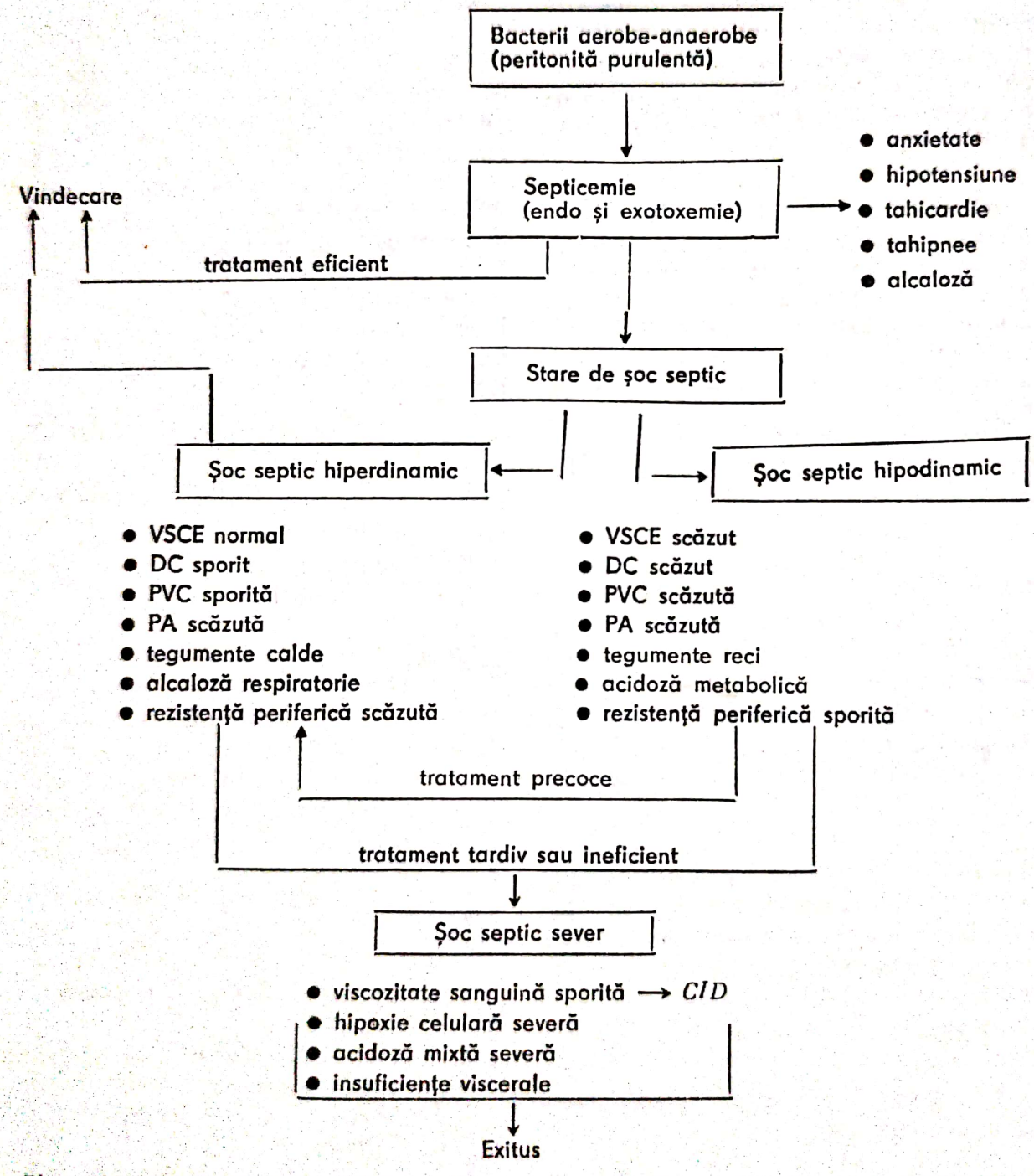


Fig. 12.3. Posibilităţile evolutive ale şocului septic în cazul unei peritonite purulente.

namic şi forma sa severă, *hipodinamică*, cît şi posibilităţile terapeutice ce reuşesc adeseori să îndepărteze ambele forme de stadiul sumbru al *şocului septic sever*, cu o mortalitate ce depăşeşte întotdeauna 50% din cazuri şi în cele mai optimiste statistici. Interrelaţiile din figura 12.3 s-au exemplificat pentru o peritonită generalizată purulentă, aceasta fiind una din situaţiile cele mai frecvente ale clinicilor chirurgicale.

Principii terapeutice. Cu toate particularităţile sale patogenice şi clinice, şocul septic respectă aceeaşi schemă generală ce are la origine modificările reodinamice şi suferinţa celulară. De aceea gesturile terapeutice se ierarhizează astfel: corecţia deficitului de volum fluidian, administrarea de α-blocante, eventual de β-stimulante [49], cortizon, antibiotice.

Se consideră că la 50% din cazurile cu şoc septic tipic perioada de la debut pînă la exitus este mai mică de 48 ore; de aici concluzia că *intervenţia precoce, în primele ore de la debut, este determinantă pentru salvarea şocatului.* Eficienţa tratamentului şocului septic se urmăreşte prin: temperatura tegumentelor, diureza orară, *PVC, PA, DC* şi culturi umorale repetate. O regulă de repleţie fluidică poate fi următoarea: la *PVC* de 10 cm se dau cristaloizi, la *Ht* sub 30% se administrează sînge şi Rheomacrodex, pînă la 500-600 ml, la care se asociază cristaloizi în dublă cantitate. Cortizonul (30-50 mg/kg corp), în *doze repetate la 2-4 ore*, se va asocia cu β-excitante (Isuprel) şi α-blocante (Dibenzilină, 1 mg/kg corp).

Isuprel-ul se poate administra cînd ritmul cardiac este sub 120 bătăi pe minut, cu monitorizare obligatorie a *ECG* [68].

Se presupune că β-blocantele protejează îndeosebi buretele pulmonar (împiedică apariţia şunturilor dreapta-stînga) [19].

Tratamentul trebuie să fie precedat întotdeauna de analiza chirurgicală a fiecărui caz, deoarece mortalitatea mare şi ireversibilitatea şocurilor bacteriene au ca primă cauză leziuni încă tratabile chirurgical. Perforaţiile viscerale, abcesele subfrenice, urinare sau intraviscerale, desunirile de suturi, ocluziile, pancreatita necrotică, colangiocolecistita etc. sînt cîteva dintre „surprizele" anatomopatologice în şocul bacterian. În plus, *gestul chirurgical trebuie efectuat la timp*, adică imediat ce s-a stabilit diagnosticul de prezumţie, pentru că organismul poate lupta doar împotriva unei doze limitate de germeni, dar nu cu un asalt susţinut al acestora de la o sursă netratată. Incizia şi drenajul efectuate *la timp*, scad mortalitatea de 100% la 50% [61, 62].

Antibioterapia. Tratamentul antibiotic eficient este *bactericid, sinergic* şi *masiv*. Asocierile trebuie să acopere atît spectrul grampozitiv (Ampicilină sau Cefalotină), cît şi cel negativ (Colimicină, Kanamicină sau Gentamicină) [56].

Terapia cu antibiotice se începe imediat după ce şocul a fost diagnosticat clinic şi numai după ce s-au recoltat sîngele, urina sau alte umori infectate pentru culturi.

Cea mai mare greşeală este să se aştepte rezultatele culturilor. Antibioterapia instituită imediat, aşadar empiric iniţial, triplează şansele de supravieţuire ale şocatului.

Se recomandă ca odată cu diagnosticul de şoc septic şi cu recol-

Scanned with OKEN Scanner

tarea de probe pentru antibiogramă şi însămînţări să se administreze 500 mg Tetraciclină sau 4 milioane Penicilină (intravenos, diluate în 50-100 ml ser fiziologic); dozele se repetă din 6 în 6 ore. Se poate asocia Kanamicină, 7,5 mg/kg corp, administrate intramuscular, ca doză iniţială; ulterior, doza zilnică se scade la 1,5 mg/kg corp (se administrează în 3 părţi egale). Dacă urina scade sub 800 ml în 24 ore, dozele de Tetraciclină şi Kanamicină se reduc proporţional. În şocul bacterian datorat germenului *Pseudomonas* se poate administra intramuscular Polymixină B, 2,5 mg/kg corp pe zi, împărţită în doze egale. În ultimul timp, în şocul bacterian produs de *Proteus* şi *Pseudomonas* se obţin rezultate bune cu Pyopen (20-30 g/zi) şi Gentamicină (1 mg/kg corp). Fiind toxice pentru rinichi şi nervul sciatic, ele se vor administra numai pentru perioade de timp scurte. Combinaţia Carbenicilină-Gentamicină este utilă în arsuri cu suprafeţe arse de 80-85% însoţite de şoc bacterian cu piocianic [34]. Cele mai active antibiotice pe germenii actuali s-au dovedit: *Cefalotina* pe *Klebsiella, Proteus* şi *Stafilococ, Colistina* pe *Piocianic, Coli* şi *Klebsiella, Kanamicina* pentru *Klebsiella, Coli* şi *Proteus (McLean, Motsay, Shoemaker).*

Antibioticele pot însă precipita apariţia şocului, eliberînd brutal în circulaţia sistemică endotoxine provenite prin moartea bacteriilor; pentru a preveni această situaţie antibioticele trebuie asociate cu doze farmacologice de corticosteroizi.

În şocul septic, pe lîngă particularităţile medicaţiei destinate β-receptorilor, trebuie considerată şi medicaţia activă pe receptorii α. Desigur, şi în şocul septic α-stimulantele sînt nedorite, deoarece produc o vasoconstricţie excesivă. Cu toate acestea, α-stimulantele au fost utilizate în şocul bacterian pentru acţiunea lor de sporire a performanţei cardiace; au fost încercaţi, cu succes parţial, precursori ai catecolaminelor (Dopamina) [24].

Corticoterapia s-a impus în terapia şocului, pătrunzînd, paradoxal, pe „uşa" şocului septic. Bineînţeles, dozele mari — de 3-4 g/24 ore — se administrează numai dacă *şocul este real,* aşadar nu în bacteriemiile simple. Din spectrul bogat al acţiunilor produse de corticoizi, cel puţin două sînt foarte utile în şocul septic: acţiunea α-litică, lentă şi prelungită, şi cea de stabilizare a aparatului membranar celular. Unii autori [12, 13, 48, 49, 56, 62] au comunicat că administrînd cortizon în doze de 30 mg/kg corp, repetate la 2-4 ore (deci în total peste 4 g în cele 24 ore hotărîtoare ale tratamentului şocului septic) au redus la jumătate cazurile mortale. Oricum, pentru a sconta un efect real trebuie administrate cel puţin 1 000 mg cortizon în 24 ore.

Medicaţia sistemului coagulolitic. Dinamica perturbaţiilor cuagulolitice motivează însăşi şocul bacterian — pe cît de grav, pe atît de dificil de tratat. Administrarea de *heparină* la momentul potrivit ar putea evita episodul *CID* şi efectele sale dezastruoase. Cu toate că în clinica umană rezultatele nu sînt întotdeauna concludente, trebuie avut în vedere că administrarea de heparină constituie singura cale de a evita apariţia necrozei organelor vitale. Pentru combaterea aglutinării plachetare ar fi util şi *aci-*

Scanned with OKEN Scanner

dul linoleic, dar el nu poate fi administrat pentru că nu există niciun mijloc practic de a doza endotoxinemia, iar momentul folosirii lui este aproape totdeauna depăşit.

Episodul *CID* odată consumat, ar trebui efectuată fibrinoliza terapeutică de retubulizare. Fibrinolizinele (streptokinaze, urokinaze etc.) nu sînt utilizate încă, deoarece — cu toate că virajul spre hipocoagulabilitate poate fi surprins — nu se poate afla practic dacă există sau nu şi o hiperfibrinoliză reactivă.

Mai indicat este să se administreze *antiplasminice* şi *antienzime*, întrucît fibrinoliza secundară se produce aproape întotdeauna. Cînd se stabileşte că nu este vorba de o fibrinoliză reactivă, efectele hemoragice ale coagulopatiei de consum pot fi corectate cu fibrinogen protejat cu heparină. Dacă se administrează sînge proaspăt (care aduce plasmină şi precursorii ei) trebuie să se dea şi antiplasmine.

12.4 ŞOCUL POSTCOMBUSTIONAL

Arsurile trebuie privite ca un proces dinamic complex, în permanentă agravare, prin cercurile vicioase metabolice pe care le generează; procesul continuă şi după încetarea acţiunii agentului vulnerant. Totul se petrece ca şi cum „arsul ar continua să ardă lent" *(Lorthioir)*. Fenomenul se datoreşte proteolizei de la suprafaţa tegumentelor arse, care agravează toxemia şi plasmexodia.

Pentru evaluarea precisă şi rapidă a gradului infectării, a prognosticului, ca şi pentru încadrarea plăgii arse în clasificările anatomoclinice actuale se recomandă biopsia, cu probe prelevate din marginea leziunii, executată după primele 24 ore de la accident [20]. Pe lîngă bacterii, histologia poate depista şi infestarea plăgii cu fungi sau virusuri; de asemenea ea poate preciza şi gradul de reversibilitate al leziunii. În arsurile de *gradul 2* sînt prinse glandele ecrine, aparatul pilosebaceu şi colagenul dermic; infecţia poate complica o arsură de gradul al 2-lea care prinde toată grosimea pielii şi trece spre o arsură de *gradul 3*, în care este specifică necroza de coagulare a dermului pînă la ţesutul lax subcutanat şi muşchi. Arsurile de *gradul 4* se prezintă net sub forma escarelor brune sau albe.

La graniţa hiperemică a plăgii arse (locul de elecţie al biopsiei) se depistează gradul colonizării cu germeni şi limita de excizie chirurgicală. Dinamica lezională locală a plăgii cu peste 15% suprafaţă arsă şi răsunetul sistemic cu stare de şoc postcombustională sînt ilustrate în figura 12.4.

Sînt două perioade cînd poate apărea o stare de şoc: în primele 48 ore şi la 2-3 săptămîni de la producerea arsurii. În primul caz este vorba de un *şoc prin hipovolemie*, care răspunde la terapia de repleţie, iar în al doilea caz, de un *şoc septic* suprapus unor arsuri, în special de gradul al 3-lea.

Există şi alte modalităţi fiziopatologice de apariţie a şocului la arşi. Se poate ca scăderea *DC* să preceadă efectul plasmoragiei printr-o *miocardotoxină*, eliberată de ţesuturile arse. Se ştie că ţesuturile combustionate eliberează substanţe *like*-trombină, iar în ţesuturile vecine reţeaua microcirculaţiei este totdeauna trombozată. Unor tromboze în microcirculaţie s-ar datora şi ulcerul acut de tip *Curling* ce apare la marii arşi *(Arturson)*.

Scanned with OKEN Scanner

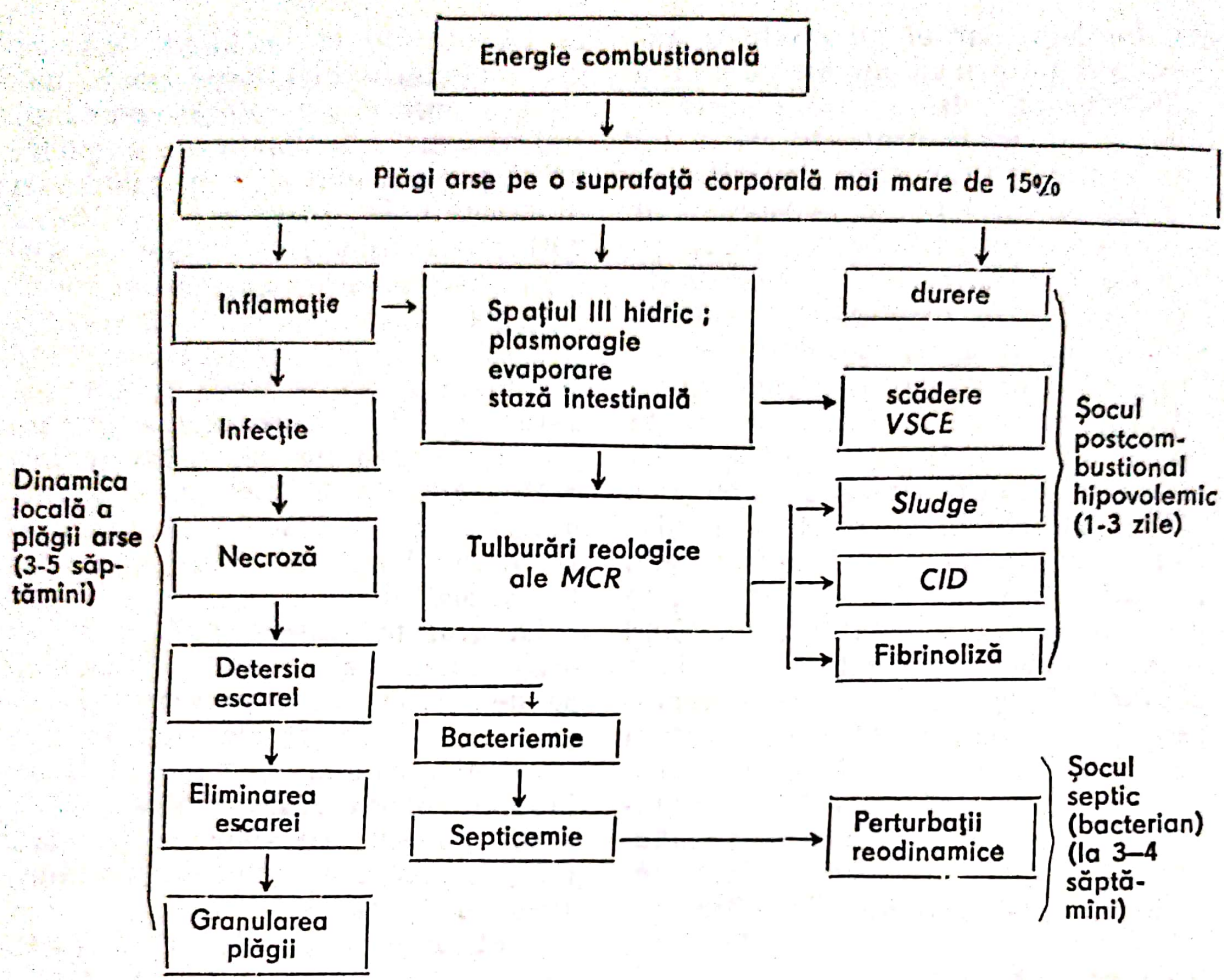


Fig. 12.4. Plaga arsă şi modalităţile de apariţie a stării de şoc.

Principii de tratament. La sosirea în spital „marele ars" se prezintă ca un „mare şocat". Se consideră că arsura ce depăşeşte 15% din suprafaţa corporală (50% din întinderea plăgii arse reprezentînd leziuni profunde) generează o stare de şoc. Durerea intensă, pierderea de lichid în zonele lezate, oliguria etc. sînt semnele stării de şoc iniţial. Reanimarea arşilor trebuie instituită de urgenţă, în primele 3 ore din momentul producerii arsurii, cînd tulburările hemodinamice sînt încă minime şi nu afectează funcţia renală.

Tratamentul imediat obligă la: suprimarea durerii cu un analgetic din grupa petidinei sau cu Levomepromazină (analgetic şi α-blocant), susţinerea hemodinamicii sistemice, asigurarea unei diureze eficiente, antibioterapie.

Aprecierea volumului de fluide care trebuie înlocuit generează încă discuţii. Clasic, volumul de lichid necesar arşilor se apreciază în funcţie de greutatea corporală şi de suprafaţa arsă. Majoritatea autorilor recomandă *1 ml de macromolecule şi 1-2 ml de soluţie cristaloidă pe kg corp şi pe procent de suprafaţă arsă pe 24 ore* (din cantitatea totală, 50% se administrează în primele 6 ore). Un alt indicator de apreciere a volumului de lichide necesar refacerii volemice este greutatea corporală a ar-

Scanned with OKEN Scanner

sului ; în acest caz în primele 48 de ore se administrează un volum de lichid echivalent cu 10% din greutatea corpului. Drept criteriu de eficienţă a reumplerii vasculare se consideră : reluarea diurezei, creşterea *PVC* peste 10 cm coloană H_2O şi sporirea presiunii arteriale.

Hemoliza intensă de la nivelul focarelor de necroză cutanată impune administrarea de masă sanguină, cu toată hemoconcentraţia ce apare după 24 de ore [29]. La arşi, creşterea viscozităţii nu pare să se datoreze decît în mică măsură creşterii *Ht* [81]. Este însă un lucru constatat că în faza de şoc tardiv sîngele administrat este destul de greu tolerat de arşi.

Sîngele trebuie să constituie 1/4 din lichidele perfuzate în timpul primei zile.

Iniţial, reumplerea vasculară se poate face cu *plasmaexpandere* şi cu glucoză 10% (cu insulină). Administrarea intermitentă de Levomepromazină (3-5 mg) asigură, prin efectul pe *SRAA* şi pe microcirculaţie o deconectare vegetativă şi un efect α-blocant, care favorizează perfuzia tisulară şi apariţia filtratului renal. Unii autori [42] afirmă că soluţia *Ringer*-lactat oferă rezultate superioare celor obţinute cu serumalbumină umană şi cristaloizi.

Anestezia generală la arşi trebuie să folosească droguri care nu produc depresiune miocardică, hipotensiune sau hipoventilaţie ; este necesar să se asigure o analgezie puternică şi o hipnoză moderată. Nu se vor utiliza droguri cu efect antidiuretic ; se preferă *neuroleptanalgezia* sau *ataralgezia*, ambele neafectînd funcţiile vitale ale arsului.

Hipercatabolismul azotat este caracteristic arsului ; cu tot aportul de soluţii glucozate, azotul urinar atinge repede cifre ridicate. Totodată bilanţul azotului se menţine negativ, indiferent de mărimea aportului proteic. Există o glicozurie constantă chiar în condiţiile unui aport glucidic minor. Pseudocolinesteraza serică scade în raport cu gravitatea arsurii [54]. Apar hiposodemia şi hipokaliemia (în cazul rinichiului indemn). După un timp se instalează hipoproteinemia cu inversarea raportului serine/globuline. Cînd serumalbuminele scad sub 3 g, prognosticul devine rezervat şi se vor amîna eventualele intervenţii pentru grefare.

Echilibrul acidobazic este oscilant. După o fază iniţială de alcaloză ventilatorie (ca rezultat al hiperventilaţiei) se instalează acidoza metabolică, evidenţiată prin reducerea excesului de baze, a bicarbonatului-standard şi a bicarbonaţilor totali.

Faza catabolică prelungită — prin amînarea prelucrării chirurgicale, prin tratament ineficient sau prin apariţia complicaţiilor septice — conduce la instalarea *şocului cronic*, ce are o evoluţie trenantă şi este dificil de reechilibrat.

Complicaţii. Arşii fac complicaţii frecvente, îndeosebi de ordin trombotic. În primele săptămîni hipercoagulabilitatea, cu sau fără manifestări clinice, este constantă. Arsura directă este ea însăşi o microangiopatie acută tipică în zona arsă şi perilezional apar mase de material amorf, *CID* şi *sludge*.

Tulburările digestive sînt variate ; hemoragiile digestive (datorate unui ulcer tip *Curling*) sînt destul de frecvente ; uneori apare o fragilitate intestinală, care împiedică

Scanned with OKEN Scanner

alimentaţia şi întîrzie reluarea tranzitului.

Pneumoniile ce apar la arşi sînt de două forme: una miliară (în cadrul septicemiei) şi alta aerogenă peribronhială cu gramnegativi.

Asocierea grefă precoce-supraalimentaţie parenterală se pare că este *tandemul* de succes în tratamentul şocului la arşi.

Grefa precoce favorizează tratamentul hemodinamic şi metabolic prin suprimarea unei surse de pierderi proteice şi lichidiene necontrolate. Supraalimentaţia parenterală şi peroralã ajută organismul în lupta contra infecţiei şi în regenerarea fondului plastic proteic. Cînd arsurile au afectat faţa şi gura, alimentaţia se face prin intermediul unei sonde esogastrice sau prin gastrostomie. Prin sonda gastrică se pot introduce zilnic alimente lichide sau semilichide în valoare de 3 000 pînă la 4 000 calorii (lapte, unt, cacao, zahăr, supe de carne, compot, ceai, ouă etc.).

Prima grefare trebuie efectuată după ce s-a obţinut un echilibru energetic satisfăcător. Proteinemia nu trebuie să fie sub 6 g, iar albuminele să nu atingă cifre sub 3 g; altfel grefa este contraindicată.

Lupta contra infecţiei. În general, bacilii din plăgile infectate sînt rezistenţi la toate antibioticele. Este un motiv pentru care mulţi autori nu recomandă antibioterapie pe cale parenterală, dacă natura plăgii nu impune folosirea lor. Dar acest lucru presupune măsuri stricte de asepsie nu numai în sala de pansamente, ci şi în saloanele de bolnavi; măşti, aer filtrat, halate sterile. Tratamentul local (fibrinolitice, irigări cu soluţie *Dakin*) suprimă frecvent supuraţiile locale. Natura avasculară a plăgii arse permite însă administrarea de doze mari de Gentamicină, sulfamide şi azotat de argint, care reduc numărul în germeni de la 100 000 la 10 000 pe gram de ţesut [43]. Dacă se impune administrarea lor sistemică, atunci antibioticele se vor da numai după executarea antibiogramei; la arşi hemoculturile pot surprinde la timp o bacteriemie.

Nu se vor neglija biocatalizatorii vitaminici: vitaminele B_1, B_6, B_{12}, vitamina C se administrează în megadoze de 3-4 g pe zi. Hemisuccinatul de hidrocortizon se va administra sistematic, începînd cu a 3-a zi de la producerea arsurii (dozele nu vor depăşi 50-70 mg zilnic). În caz de insuficienţă ventilatorie se va institui protezarea mecanică; deconectarea de aparat se va face numai cînd ventilaţia spontană a devenit satisfăcătoare.

După grefarea totală a suprafeţelor arse, alimentaţia hipercalorică poate fi redusă progresiv, dar raţia calorică se va păstra încă timp îndelungat la valori superioare. În cazul cînd arsurile au afectat căile aeriene superioare se indică traheostomia şi aerosoloterapia cu antibiotice, ultima efectuată cu ajutorul unui nebulizator ultrasonic.

Plasma uscată, sau, mai curînd, albumina umană nu vor fi omise sub nici un motiv din tratamentul şocului arşilor; chiar presupunînd că în faza catabolică o parte din proteinele administrate sînt transformate din substanţe plastice în substanţe cu rol energetic şi caloric, albumina — prin multiplele sale atribute — ajută la menţinerea unui *status biologic* satisfăcător. În intervenţia sa, terapeutul va urmări ca şocul postcombustional să nu se transforme cu timpul într-un şoc

Scanned with OKEN Scanner

cronic, greu de remontat şi grevat potenţial de suprainfecţii şi de pericolul apariţiei unui şoc bacterian sever.

12.5 ŞOCUL ANAFILACTIC

Dacă *alergia* reprezintă o modalitate anormală de răspuns la un antigen anumit, *hipersensibilitatea* este o exagerare a răspunsului fiziologic la orice substanţă cu caracter antigenic. Hipersensibilitatea poate fi :

- Hipersensibilitate
  - imediată (anticorpi circulanţi)
    - anafilaxie şi atopie
    - reacţie *Arthus*
    - boală a serului
  - tardivă (anticorpi celulari)
    - infecţioasă
    - neinfecţioasă

Şocul anafilactic aparţine primului tip de hipersensibilitate imediată ; el este un eveniment brutal şi adesea dramatic care poate apărea după introducerea în organism a oricărei substanţe, dar mai ales a proteinelor. Deşi în aparenţă se rezumă la o manifestare clinică supraacută, rădăcinile şocului anafilactic se găsesc în „şocul imunologic" produs prin contactele anterioare cu antigenul. Prin fiziopatologia sa, şocul anafilactic constituie un şoc veritabil deoarece include un episod *CID* supraacut, care explică dealtfel şi multe dintre semnele clinice.

Blocarea supraacută a reţelei microcirculaţiei prin *CID* a fost verificată şi de injectarea serumalbuminei, care este întotdeauna însoţită de apariţia trombilor de fibrină în reţeaua pulmonară. Anafilaxia se însoţeşte constant de purpură, trombocitopenie, activare fibrinolitică şi sîngerări ale tegumentelor sau/şi ale mucoaselor intraviscerale, care sînt efecte directe ale episodului *CID*. Complexul antigen-anticorp are proprietăţi trombogene certe, demonstrate de mult şi prin fenomenul *Arthus*.

Descris iniţial pentru sensibilizarea la proteine heterogene, şocul anafilactic are mult mai multe circumstanţe de apariţie, care se înscriu într-o gamă largă, începînd de la înţepături de insecte şi reacţii alergice alimentare sau la diferite preparate terapeutice pînă la alergii însoţitoare ale unor variate stări patologice. Dintre medicamentele cu structură proteică, glucidică sau lipopolizaharidică se amintesc serurile, hormonii proteici, enzimele (şi antienzimele), heparina şi dextranii, hidrolizatele de proteine, iar dintre substanţele micromoleculare, Penicilina şi metaboliţii ei, Streptomicina, Cloramfenicolul, anestezicele locale, salicilaţii şi substanţele iodate de contrast.

Perioada de timp ce se scurge din momentul întreruperii administrării prealabile a alergenului şi cea de-a doua administrare se numeşte *interval de risc*. Acest interval variază între 3 zile şi cîţiva ani ; de regulă, el este considerat a fi cuprins între 10-20 zile şi cîteva luni. Anticorpii circulă liber, însă pot fi cantonaţi celular, fiind imunoglobuline specifice (*Ig* G cu constanta de sedimentare *7 S*).

Complexele antigen-anticorp sînt macromolecule precipitante, care, depunîndu-se pe endoteliocite, generează colmatarea microcirculaţiei prin *CID* (fenomenul *Arthus* este primul argument). Dar aceste com-

Scanned with OKEN Scanner

plexe pot rămîne mult timp şi în suspensia coloidală a fluidelor organismului. Este adevărat că sistemul complementului se consumă în acest conflict, dar anafilaxia a apărut experimental şi la animalele la care complexul complementului a fost total îndepărtat.

Veriga patogenică reală a şocului anafilactic trebuie căutată în suita de substanţe vasoactive intermediare eliberate în timpul conflictului antigen-anticorp. Celulele musculare netede ale microcirculaţiei, bronhiolelor şi intestinului sînt *celulele-ţintă, efectorii care execută mesajele aminelor active eliberate brutal în circulaţie.*

Geneza şocului anafilactic cuprinde o *etapă imunologică* (conflictul antigenului cu anticorpul preformat), o *etapă biochimică* (avalanşa de substanţe vasoactive care sînt imediat activate de conflictul antigen-anticorp) şi o *etapă viscerală* cu expresie anatomoclinică [51].

Introdus într-un organism cu care a mai fost în contact (unic sau repetat), antigenul se uneşte brutal cu anticorpii (circulanţi sau/şi celulari), cuplaj care degranulează mastocitele, dezintegrează plachetele şi declanşează sistemele activatoare ale coagulostatului (fig. 12.5). Se produce exploziv histamină, serotonină, bradikinină, acetilcolină, heparină, prostaglandine, enigmaticele *slow reacting substances*, adenilaţi, potasiu etc.

În şocul transfuzional (anafilactoid) conflictul antigen-anticorp eliberează şi o lipoproteină tromboplastică (eritrocitină) care lizează hematiile.

Simptomatologia impresionantă a şocului anafilactic constă într-o

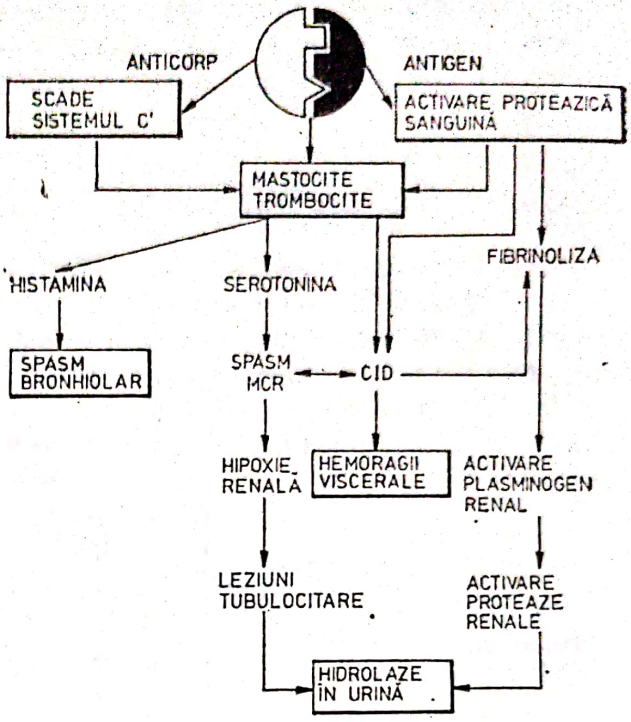


Fig. 12.5. Conflictul antigen-anticorp generează o activare sanguină a proteazelor, urmată de apariţia hidrolazelor în urină.

reacţie extinsă a circulaţiei periferice, însoţită de hipotensiune brutală şi, variabil, de obstrucţie bronhiolară cu criză asmatică, edem laringian, urticarie, edem *Quincke*, fenomene neurologice, gastrointestinale şi chiar miocardită alergică (care ea însăşi poate secundar conduce la o stare de şoc). Aşadar, se pot distinge mai multe forme clinice de şoc anafilactic : forme respiratorii, cutanate, cardiace, digestive, neurologice, hemoragice, toate avînd însă pe primul plan manifestările vasculare şi hemoreodinamice. S-a descris şi o formă particulară de şoc anafilactic : *forma permeabilizantă hipovolemică*, constînd într-o fugă lentă în interstiţiu a fluidului intravascular.

Clinica şocului anafilactic este foarte bogată : există semne premo-

Scanned with OKEN Scanner

nitorii, există o formă supraacută de colaps fulminant şi o formă majoră clasică, cît şi forme minore, monosimptomatice sau episodice.

Şocul anafilactic evoluează rapid, sfîrşitul producîndu-se uneori în cîteva minute, prin stop cardiorespirator, sau în 10-15 minute, prin asfixie. Formele medii şi minore se consumă în 15-20 minute sau se prelungesc, atenuate, cîteva ore.

Adeseori, după unele administrări primare ale substanţelor proteice (vaccinuri, lapte), coloidale (Dextran, gelatine, sînge, polivinilpirolidone etc.) sau în urma ingestiei de alimente conservate histamino-formatoare apare un tablou clinic asemănător celui din şocul anafilactic. De fapt, în toate aceste cazuri se întîlneşte nu numai aspectul clinic al şocului anafilactic, ci şi linia sa fiziopatologică, dar fără debut prin conflict antigen-anticorp; aceste situaţii patologice pornesc direct de la *veriga biochimică* a substanţelor vasoactive, generînd şocuri mimetice şocului anafilactic, care au căpătat denumiri variate: şoc coloidoclazic, *proteic, histaminic, hematotransfuzional* etc.

Toate aceste tipuri de şoc pot fi denumite cu termenul general de *şoc anafilactoid* şi, bineînţeles, terapeutica lor este identică cu aceea pentru şocul anafilactic propriu-zis.

Perioada de reacţie a şocului anafilactic este sub 30 minute (în formele foarte grave, sub 10-15 minute); dar nu rareori această perioadă poate depăşi una sau mai multe ore. Desigur, în şocul anafilactic prezintă importanţă şi poarta de intrare (parenteral sau oral), cantitatea introdusă, intervalul de alergizare anterioară, structura genetică a individului etc.

Principii de tratament. Atît diminuarea cantităţii anticorpilor preformaţi, cît şi împiedicarea reacţiei antigen-anticorp sînt discutabile. De fapt, în practică se poate combate numai grupul de substanţe biochimice emis în urma conflictului antigen-anticorp, cît şi efectele acestora pe celulele-ţintă. În formele supraacute se utilizează direct catecolaminele, pe cînd în cele subacute se impune schema terapeutică a unui şoc tipic, hipovolemia devenind obiectivul principal al tratamentului. Cortizonul este în ambele situaţii util (dar în doze de cel puţin 10 mg/kg corp). De la Teofilină şi Methysergid nu trebuie aşteptat prea mult la primate [23]. În schimb inhibitorii histidindecarboxilazei şi ai 5-hidroxitriptofandecarboxilazei se pare că sînt eficienţi (tritoqualina, produs comercial Hypostamin şi Inhibostamin). Pentru blocajul fibrinolizei se pot administra antiplasmine, iar pentru combaterea activării proteazice, antienzime.

Conduita terapeutică, ghidată permanent de evoluţia clinică, constă în următoarea eşalonare a gesturilor:

(i) Odată cu primele semne ale şocului anafilactic se aplică un garou (numai pentru 20-30 minute) la rădăcina membrului injectat (injectările potenţial declanşatoare de şoc anafilactic se vor efectua numai în extremităţi).

(ii) Subcutanat, intramuscular sau intravenos se injectează 0,5 ml epinefrină soluţie 1‰; în situaţia marilor crize, cu stop cardiac,

În marile crize cu stop cardiac, doza poate fi introdusă şi intracardiac. Monitorizarea *ECG* este recomandabilă; toate dozele se pot

Scanned with OKEN Scanner

repeta, ghidîndu-se după evoluţia clinică. Unii autori [51] recomandă 0,5 ml epinefrină 1‰ şi pe acul injecţiei ce a declanşat şocul.

(iii) Se instalează perfuzia (eventual, în venele centrale se introduce un cateter) care conţine şi hemisuccinatul de hidrocortizon.

(iv) Se practică aspiraţie orotraheală (eventual se efectuează o intubaţie sau traheostomie şi se administrează oxigen).

12.6 ŞOCUL CARDIOGEN

Şocul cardiogen îşi începe istoria clinică aproape întotdeauna în saloanele secţiilor medicale; de aceea, cu acest prilej, nu se va trata subiectul în întregime, ci se va aborda numai un punct de vedere „chirurgical". Este utilă şi parcurgerea capitolului 5.2, unde este prezentat „cordul de şoc".

Şocul cardiogen este reflectarea reodinamică şi metabolică sistemică a unui defect major al pompei cardiace. Funcţia cordului poate deveni brusc deficitară, prin leziuni miocardice sau pericardice, coronariene sau valvulare. Cauza cea mai frecventă a şocului cardiogen este ocluzia coronariană acută. O etiologie din ce în ce mai des întîlnită este şi contuzia miocardică apărută în cadrul traumatismelor toracice.

Nu orice infarct miocardic provoacă şoc; este greşit să se eticheteze drept şoc cardiogen un infarct miocardic stabilit prin *ECG* şi a cărui manifestare clinică este doar o tulburare de ritm şi o hipotensiune pasageră.

Şocul cardiogen trebuie înţeles ca un şoc secundar unei afectări miocardice majore care ulterior evoluează după regulile patogenice ale şocului clasic, prin veriga tulburărilor reologice periferice [22, 58, 60, 79].

Se consideră că la aproximativ 12-15% din bolnavii cu infarct miocardic apare o stare de şoc cardiogen; în medie, şocul se instalează la 12-18 ore de la instalarea ocluziei coronariene.

Uneori, şocul cardiogen se poate instala şi în timp îndelungat, în urma unei hipoperfuzii prelungite, datorită hiposistoliei.

Cînd infarctul miocardic se complică cu o stare de şoc, mortalitatea creşte la 80-85%; circa 1/3 din decesele prin infarct miocardic se datoresc şocului cardiogen. În acest tip de şoc *DC* este întotdeauna redus, iar rezistenţa vasculară şi presiunile arteriale sînt crescute; o parte din bolnavi prezintă semne clinice de insuficienţă cardiacă, acută congestivă. Cînd insuficienţa cardiacă congestivă apare precoce, la aproximativ o oră după instalarea şocului se observă o rapidă creştere a *PVC*. La cei ce supravieţuiesc se observă apoi o creştere progresivă a *DC* şi o revenire la normal a rezistenţei periferice şi a valorilor *PVC*.

Simptomatologia accidentului cardiac vascular este uşor de diagnosticat în clinică. Hipotensiunea cu valori între 60-80 mm Hg este caracteristică, iar pulsul este depresibil şi aritmic. Tahicardia poate fi uneori înlocuită de bradicardie, care reflectă şi o hipervagotonie. Semnele de prognostic nefavorabil sînt: extrasistole ventriculare frecvente, bloc atrioventricular complet, *flutter* sau fibrilaţie atrială, tahicardie ventriculară, peste 130 impulsuri/minut etc. *(McFarlane)*.

Odată cu reducerea *DC* apar tulburările reodinamice în microcircu-

Scanned with OKEN Scanner

laţie şi suferinţa celulară; concomitent se reduce şi filtratul renal. Transaminazele serice, *SGOT* şi *SGPT*, precum şi *LDH*-za sînt crescute; ele constituie şi criteriile de diferenţiere a şocului cardiogen de alte forme de şoc.

Elemente de terapeutică. Bolnavii cu şoc cardiogen trebuie trataţi în unităţi specializate dotate cu echipament necesar pentru măsurarea diverşilor parametri ai circulaţiei (monitorizarea continuă a *ECG* este obligatorie). Medicamentele mai frecvent utilizate în şocul cardiogen sînt:

(i) Norepinefrina, în cantităţi moderate şi repetate susţine cordul şi produce o vasoconstricţie medie.

(ii) Metaraminolul (Aramina) are acţiune mai blîndă decît norepinefrina; se poate administra subcutanat şi are o durată de acţiune de 4 ore (100 mg).

(iii) Isoproterenolul (1-2 mg) are o eficienţă deosebită, mai ales în şocul cardiogen care evoluează cu bradicardie. Primul care beneficiază de tratamentul cu Isuprel este blocul atrioventricular. Isoproterenolul creşte fluxul coronarian, ritmul cordului, debitul cardiac şi minut-volumul; prin ameliorarea fluxului glomerular, filtratul renal şi diureza sporesc [31, 71].

(iv) α-blocante sînt mai puţin eficiente decît Isuprelul în şocul cardiogen. Aceste substanţe trebuie administrate lent, deoarece provoacă hipotensiune. Repleţia fluidică se instituie cu o urmărire riguroasă. a valorilor *PVC*.

Oxigenoterapia creşte gradientul de presiune alveolocapilar. Amestecul, în părţi egale, de aer şi oxigen creşte presiunea oxigenului la 300-400 mm Hg, iar alveolar, la 100 mm Hg, normalizînd valorile $P_a O_2$-ului; oxigenul se administrează folosind unul din cele două sisteme moderne: cu umidificare sau cu aerosolizare.

Hiperoxibaroterapia este tratamentul de viitor în şocul cardiogen. Administrat la presiunea de 3 atmosfere, oxigenul creşte plasmatic la 5 vol.%; de asemenea, sporeşte $P_a O_2$, gradientul de presiune capilarointerstiţial, este facilitată difuziunea şi este ameliorată hipoxia celulară.

Terapia fibrinolitică. Teoretic, fibrinoliza ar reuşi dezobstrucţia coronarelor, ar preveni eventualele tromboembolii şi ar reface viabilitatea miocardului ischemiat. Agenţii curent folosiţi sînt streptokinaza şi fibrinolizina. Tratamentul fibrinolitic este încă în stadiul experimental, experienţa clinică fiind redusă.

Xilocaina a dat rezultate bune în aritmii, mai ales în tahiaritmii. Doza este de 1 mg/kg corp.

Petidinele se recomandă în doze fracţionate de 25-30 mg. Intravenos, ele se administrează foarte lent, pentru a nu antrena depresiunea miocardică. *Fridberg* contraindică folosirea produselor digitalice intravenoase, îndeosebi dacă bolnavul prezintă extrasistole. În absenţa focarelor ectopice, sînt autori care recomandă totuşi Lanatosid C în doză iniţială de 0,4-0,8 mg, iar apoi din 6 în 6 ore cîte 0,4 mg.

Dopamina, ca precursor catecolaminic, cu efecte vasoconstrictoare directe nule, se administrează în doze de 2-6 μg/kg corp/minut.

Glucagonul este de mare utilitate, după unii autori. Dozele sînt

de 5 mg/kg corp, repetate la 30 minute, sau de 100 mg/minut, cînd este administrat încontinuu.

Cu toată terapeutica medicamentoasă actuală activă, mortalitatea şocului cardiogen nu a scăzut sub 85%, ceea ce a determinat pe chirurgi la o mai hotărîtă intervenţie. Primii paşi s-au realizat prin metodele de protezare a circulaţiei centrale cu pompe venoarteriale sau arterioarteriale; *Bevegard,* în anul 1960, a introdus tehnica de canulare transseptală a atriului stîng, iar *Senning* şi *Dennis,* în anul 1962, au pus la punct *bypass*-ul închis al inimii stîngi, folosit şi în prezent cu unele rezultate [36, 79]. Hipotermia şi perfuzia coronarelor cu soluţii magneziene a permis protecţia cordului oprit pînă la 90 minute şi chiar mai mult [46, 67].

Intervenţia chirurgicală pe cordul traumatizat sau infarctat se execută în prezent destul de frecvent. Rupturile de atriu stîng, strivit pe coloană în contuzii toracice, ca şi plăgile cardiace penetrante au putut fi reparate cu succes [26, 50]. În plăgile cardiace prin arme albe sau prin strivire, simpla pericardicenteză este însoţită de rezultate bune în 30% din cazuri. Se operează de urgenţă toate plăgile cardiace prin arme de foc, cele cu sîngerare incoercibilă, cît şi recidiva tamponadei după aspiraţia prin pericardicenteză şi plăgile care au generat stopul cardiac.

Experimental, la cîine, s-a rezecat cu succes un miocard infarctat pe o zonă de 14 cm^2 (atestarea rezultatelor s-a făcut prin controale coronarografice executate pînă la 5 luni).

În clinică, pentru anumite cazuri de infarctare miocardică se practică în prezent *bypass*-ul aorto-coronarian de urgenţă [8, 15, 45, 46, 47].

În practică, stabilirea momentului operator este elementul esenţial: dacă *PA* este sub 90-80 mm Hg, indexul cardiac sub 2 000 ml şi oliguria sub 20 ml/oră, cu tot tratamentul inotrop activ, se trece la asistenţa circulatorie mecanică. Dacă nici în aceste condiţii nu se constată o ameliorare, atunci se consideră că *şocul cardiogen este refractar la tratament* şi se hotărăşte intervenţia restauratoare pentru *ineficienţa ventriculului stîng.* Conform statisticii lui *Mundth* [46], intervenţia chirurgicală (în cazuri în care era infarctată circa 50% din aria contractilă a ventriculului stîng) s-a practicat într-un interval cuprins între 6 ore şi 4 zile de la instalarea şocului cardiogen (în medie după 57 ore). Intervenţia a constat în *bypass*-ul dublu aorto-coronarian cu autogrefon de safenă internă, cu sau fără endarteriectomii coronariene. Mortalitatea după aceste intervenţii nu este însă precis cunoscută; ea este deocamdată estimată la mai puţin de 50%, ceea ce evident pledează pentru intervenţia chirurgicală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ADAM, E., *Şocul traumatic,* I.M.F., Timişoara, 1970.
2. BERKUTOV, A. I., *Voenno-polevaia hirurghia,* izd. 2-e, Izdatelstvo Meditsina, Moskva, 1968.
3. BERGER, R. L., NOVOGRADAC, W. E., BYRNE, J. J., *Surgical and Chemical Denervation of Abdominal Viscera in Irreversible Haemorrhagic Shock,* Ann. Surg., 1965, *162,* (2), 186—191.

Scanned with OKEN Scanner

4. BERGER, R. L., SAINI, V. K., RYAN, T. J., SOKOL, D. M., KEEFE, J. F., *Intraaortic Balloon Assist for Postcardiotomy Cardiogenic Shock*, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1973, *66*, (6), 906—915.
5. BERK, J. L., *The Role of Adrenergic Blockade in the Treatment of Septic Shock*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *130*, (6), 1026—1034).
6. BERMAN, J. R., MOSELEY, R. V., DOTY, D. B., GUTIERREZ, V. S., *Post-traumatic Alkalosis in Young Men with Combat Injuries*, Surg. Gynec. Obst., 1971, *133*, (1), 11—15.
7. BLAIR, E., *Hypocapnia and Gram-negative Bacteriemic Shock*, Amer. J. Surg., 1970, *119*, (3), 433—439.
8. BUCKLEY, M. J., MUNDTH, E. D., DAGGETT, W. M., DeSANCTIS, R. W., SANDERS, C. A., AUSTEN, W. C., *Surgical Therapy for Early Complications of Myocardial Infarction*, Surg., 1971, *70*, (6), 814—820.
9. BLUCKBERG, G., COHN, J., DARLING, C., *Escherichia Coli Bacteriemic Shock in Conscious Baboons*, Ann. Surg., 1971, *173*, (1), 122—130.
10. CALOGHERA, C., *Şocul hemoragic*, I.M.F., Timişoara, 1970.
11. CANDOLE, C. A., *Blast Injuries*, Canad. Med. Ass. J., 1967, 96, *(2)*, 207.
12. CIUCHTA, H. P., *Serratia Marcescens Endotoxin Shock in the Dog*, Milit. Med., 1970, *135*, (5), 479—482.
13. CLERMONT, H .G., ADAMS, J. T., WILLIAMS, J. S., *Source of a Lysosomal Enzymes Acid Phosphatase in Hemorrhagic Shock*, Ann. Surg., 1972, *175*, (1), 19—25.
14. CLOUTIER, C. T., *Fat Embolism in Vietnam Battle Casualties in Haemorrhagic Shock.*, Milit. Med., 1970, *135*, (4), 369—373.
15. COHN, L. H., FOGARTY, T. J., DAILY, P. O., SHUMWAY, N. E., *Emergency Coronary Artery Bypass*, Surg., 1971, *70*, (6), 821—829.
16. COLLINS, J. A., BROITBERG, A., MARGRAFF, H. W., BUTCHER, H. R., *Haemorrhagic Shock in Rats*, Arch. Surg., 1969, 66, (4), 484—488.
17. DREICHLINGHER, V., DREICHLINGER, T., *Infecţiile la bolnavi cu şoc hemoragic*, Chirurgia, 1971, XX, (7), 653—658.
18. EIGLER, R. W., KRISTEN, H., STOCK, W., HOFER, I., *Der Proteinase Inhibitor Trasylol als Therapeutisches Prinzip beim Tourniquet-Syndrom*, Bul. Soc. Int. Chir., 1970, XXIX, (4), 197—203.
19. FINE, J., *Ciba Symposium Shock*, Springer, Stockholm-Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.
20. FOLEY, F. D., *Pathology of Cutaneous Burns*, Surg. Clin. N. Amer., 1970, *50*, (6), 1201—1210.
21. FROM, A. H. L., GEWURZ, H., GRUNINGER, R. P., *Complement in Endotoxin Shock. Effect of Complement Depletion on the Early Hypotensive Phase*, Infection Immunity, 1970, *2*, (1), 38—41.
22. GAVRILESCU, S., *Şocul cardiogen*, I.M.F., Timişoara, 1970.
23. GIERTZ, H., MITZE, U., *Die Wirkung von Theophyllin, Isoprenalin, Orciprenalin und Dexamethason auf den Protrahierten Anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens*, Arzneimittel-Forsch., 1970, *20*, (10, 1551—1554.
24. GUENTER, C. A., HINSHAW, I. B., *Haemodynamic and Respiratory Effects of Dopamine on Septic Shock in the Monkey*, Amer. J. Physiol., 1970, *219*, (2), 335—339.
25. HENRY, J. N., GELFAND, E. W., HINCHEY, E. J., *Gram Negative Endotoxin Shock due to Serratia Marcescens*, Canad. Med. Ass. J., 1970, *102*, (1), 45—48.
26. HEWITT, R. L., SMITH, Jr. A. D., WEICHERT, R. F., DRAPANAS, T., *Penetrating Cardiac Injuries Current Trends in Management*, Arch. Surg., 1970, *101*, (6), 683—688.
27. HINSHAW, I. B., MATHIAS, M. C., NANETO, J. A., HOLMES, D. D., *Recorvery Patterns and Lethal Manifestations of Live E. coli Organism Shock*, J. Trauma, 1970, *10*, (9), 787—794.
28. HOPKINSON, D. A. W., MARSHALL, T. K., *Firearm Injuries*, Brit. J. Surg. 1957, *54*, (5), 344—353.
29. IONESCU, A., RĂDULESCU, V., VASILIU, A., *Arsurile, clinică, fiziopatologie, tratament*, Editura medicală, Bucureşti, 1970.
30. KRAGELUND, E., *Loss of Fluid and Blood to the Peritoneal Cavity during Abdominal Surgery*, Surg., 1971, *69*, (2), 284—287.
31. KHUN, L. A., *Shock in Myocardial Infarction. Medical Treatment*, Amer. J. Cardiol., 1970, *26*, (6), 578—587.
32. KUX, M., HOLMES, D. D., HINSHAW, I. B., MASION, W. H., *Effects of Injection of Live E. Coli Organism in Dogs after Denervation of the Abdominal Viscera*, Surg., 1971, *69*, (3), 392—398.
33. LEDINGHAM, I. McA., *Septic Shock*, Brit. J. Surg., 1975, *62*, (10), 777—780.

Scanned with OKEN Scanner

34. LILJEDAHL, S. O., *Braunskadebehandling*, Opusc. Med., 1970, *15*, (6), 179—194.
35. LITTON, A., *Gram-negative Septicaemia in Surgical Practice*, Brit. J. Surg., 1975, *62*, (10), 773—776.
36. McFARLANE, J. K., SCOTT, H. J., CRONIN, R. F. P., *Effects of Left Heart Bypass in Experimental Cardiogenic Shock*, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1969, *57*, (2), 214—224.
37. McLEAN, L. D., McLEAN, A. P. H., DUFF, J. H., *Hemodynamic and Metabolic Abnormalities in Septic Shock*, Postgrad. Med., 1970, *48*, (3), 114—122.
38. MAREŞ, E., NESTORESCU, N., BONA, C., *Imunologia bolii arşilor*, Revista sanitară militară, 1965, *LXI*, (număr special), 85—92.
39. MARKLEY, K., SMALLMAN, E., *Protection Against Burn. Tourniquet and Endotoxin Shock by Purine Compounds*, J. Trauma, 1970, *10*, (7), 598—607.
40. MILSTEIN, B. B., *Acute Circulatory Arrest*, Brit. J. Surg., 1967, *54*, Lister Centenary Number, 471—473.
41. MOFFAT, W. C., *Recent Experience in the Management of Battle Casualties*, J. Roy. Army Med. Corps, 1967, *113*, (1), 25—32.
42. MONAFO, W. W., *The Treatment of Burn Shock by the Intravenous and Oral Administration of Hypertonic Lactate Saline Solution*, J. Trauma, 1970, *10*, (7), 575—586.
43. MONCRIEF, J., *Use of Antimicrobial Agents in Burns, in Antimicrobial Therapy*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1970.
44. MOTSAY, G. J., DIETZMAN, R. H., ERSEK, R. A., LILLEHEI, R .C., *Hemodynamic Alterations and Results of Treatment in Patients with Gram-negative Septic Shock*, Surg., 1970, *67*, (4), 577—583.
45. MUNDTH, E. D., *Circulatory Assistance and Emergency Direct Coronary-Artery Surgery for Shock Complicating Acute Myocardial Infarction*, New Engl. J. Med., 1970, *283*, (9), 1382—1384.
46. MUNDTH, E., D., SOKOL, D. M., LEVINE, F. H., AUSTEN, W. G., *Evaluation of Methods for Myocardial Protection during Extended Periods of Aortic Cross Clamping and Hypoxic Cardiac Arrest*, Bull. Soc. Int. Chir., 1970, *29*, (4), 227—235.
47. MUNDTH, E. D., BUCKLEY, M. J., LEIBACH, R. C., DeSANTIS, R. W., SANDERS, C. A., KAUTROWITZ, A., AUSTEN, W. G., *Myocardial Revascularization for the Treatment of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction*, Surg., 1971, *70*, (1), 78—87.
48. NEELY, W. A., BERRY, D. W., RUSHTON, F. W., HARDY, J. D., *Septic Shock: Clinical, Physiological and Pathological Survey of 244 Patients*, Surg., 1971, *173*, (4), 657—666.
49. NICKERSON, M., *Treatment of Shock Associated with Sepsis*, Int. J. Gynec. Obst., 1970, *8*, (4), 636—641.
50. NOON, G. P., BOULAFENDIS, D., BEALL, Jr. A. C., *Rupture of the Heart Secondary to Blunt Trauma*, J. Trauma, 1972, *11*, (2), 122—128.
51. PĂUNESCU-PODEANU, A., *Şocul anafilactic*, I.M.F., Timişoara, 1970.
52. PERRY, M. O., THAL, E. R., SHIRES, G. T., *Management of Arterial Injuries*, Ann. Surg., 1971, *173*, (3), 403—408.
53. POLK, Jr. H. C., VARGAS, A., *The Prevention of Postoperative Renal Failure*, Sth. Med. J., 1970, *63*, (9), 1068—1071.
54. PRICE, W. R., WOOD, M., COOK, F., GARODIMORE, B., *Enzyme Depletion in Major Thermal Burns*, Amer. J. Surg., 1970, *120*, (5), 671—675.
55. PROCTOR, H. J., LENTZ, T. R., JOHNSON, Jr. G., HILL, C., *Alterations in Baboon Erythrocyte 2,3-Disphosphoglycerate Concentration Associated with Haemorrhagic Shock and Resuscitation*, Ann. Surg., 1971, *174*, (6), 923—831.
56. RAPIN, M., DIAMANT, B. F., *Traitement du choc septique*, Rev. Prat., 1968, *18*, (31 bis), 158—165.
57. ROBERTSON, I., *Ballet Injuries*, Proc. Roy. Soc. Med., 1967, *60*, (5), 530—538.
58. SANDOE, E., *Kardiogent Shock*, Nord. Med., 1970, *83*, (22), 681—689.
59. SAWYER, R. B., DREW, M. A., CESIUK, M. H., *Postoperative Magnesium Metabolism*, Arch. Surg., 1970, *100*, (4), 343—348.
60. SCHEIDT, S., ASCHEIM, R., KILLIP, T., *Shock after Acute Miocardial Infarction. A Clinical and Hemodinamic Profile*, Amer. J. Cardiol., 1970, *26*, (6), 556—564.
61. SCHMOOKLER, A., *Septic Shock. Complications Encountered by the Anesthesiologist*, Minn. Med., 1970, *53*, (3), 399—401.
62. SCHWIMMER, D., *Septic Shock, Management of Intra-Abdominal Abscesses*, Minn. Med., 1970, *53*, (3) 389—391.

Scanned with OKEN Scanner

63. SCHOEMAKER, W. C., MOHR, A., PRINTEN, K. J., *Use of Sequential Physiologic. Measurements for Evaluation and Therapy of Uncomplicated Septic Shock*, Surg. Gynec. Obst., 1970, *131*, (2), 245—254.
64. SIEGEL, J. H., GOLDWYN, R. M., FRIEDMAN, H. P., *Pattern and Process in the Evolution of Human Septic Shock*, Surg., 1971, *70*, (2), 232—245.
65. SIEGEL, D. C., REED, P. C., FRESQUEZ, V., COCHIN, A., MOSS, G. S., *Renal Effects of Massive Infusion of Adenine during Resuscitation from Haemorrhagic Shock in the Baboon*, Ann. Surg., 1971, *174*, (6), 932—938.
66. SKILMAN, J. J., HEDELY-WHYTE, J., PALLOTTA, A. J., *Cardiorespiratory Metabolic and Endocrine Changes after Haemorrhage in Man*, Ann. Surg., 1971, *174*, (6), 911—922.
67. SKINNER, R. B., RACITI, A., SABATIER, Jr. H. S., *Surgery for Acute Myocardial Infarction: Coronary Flow and Heart Work during Total Circulatory Support*, Surg., 1970, *68*, (1), 128—135.
68. STARZECKI, P., *Effect of Isoproterenol on Survival in Canine Endotoxin Shock*, Ann. Surg., 1968, *167*, (1), 33.
69. STRING, T., ROBINSON, A. J., BLAISDELL, F. W., *Massive Trauma Effect of Intravascular Coagulation on Prognosis*, Arch. Surg., 1971, *102*, (4), 406—411.
70. TEODORESCU-EXARCU, I., *Agresologie chirurgicală generală*, Editura medicală, București, 1968.
71. TERES, D., STRACK, P. R., REGAN T. J., *Enhanced Ventricular Function after Beta Blockade in Haemorrhagic Shock*, Arch. Int. Pharmacodyn., 1970, *186*, (2), 243—254.
72. THOMSON, D. S., EASON, C. N., *Hypoxemia Immediately after Operation*, Amer. J. Surg., 1970, *120*, (5), 649—651.
73. THORESBY, M. F. P., DARLOW, H. M., *The Mechanism Primary Infection of Bullet Wounds*, Brit. J., Surg., 1967, *54*, (5), 359—361.
74. TODD, A. C., *Pulmonary Function and Surgery*, J. Amer. Osteopath. Ass., 1970, *69*, (9), 856—857.
75. TRINKLE, J. K., *Mechanical Support of the Circulation: a New Approach*, Arch. Surg., 1970, *101*, (6), 740—743.
76. VIDNE, B., LEVINSON, S., LEVY, M. J., *Venous Pressure Monitor*, Surg., 1970, *67*, (2), 179—280.
77. WEIL, M. H., *Experimental and Clinical Studies on Lactate and Pyruvate as Indicators of the Severity of Acute Circulatory Failure (Shock)*, Circulation, 1970, *41*, (8), 989—1001.
78. WEIL, M. H., SCHUBIN, H., *Diagnosis and Treatment of Shock*, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1967.
79. WILLIAMS, T. B., WORMAN, R. K., JACOBS, R. R., CHENK, W. C., Jr., *An Electromagnetic Probe for the Quantitation of Intracardiac Flows*, Surg., 1970, *67*, (6), 1031—1034.
80. WHITE, IV, R. R., MELA, L., MILLER, L. D., BERWICK, L., *Effect of E. coli Endotoxin on Mitochondrial Form and Function*, Ann. Surg., 1971, *174* (6), 983—990.
81. ZINGG, W., SULEV, J. C., MORGAN, C. D., *Relationship between Viscosity and Hematocrit in Blood of Normal Persons and Burn Patients*, Canad. J. Phyol., 1970, *48*, (3), 202—205.

Scanned with OKEN Scanner